



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0712557-7 A2



(22) Data de Depósito: 24/05/2007  
(43) Data da Publicação: 02/07/2013  
(RPI 2217)

(51) *Int.Cl.*:  
C07D 487/04  
A61K 31/495  
A61P 9/04

(54) **Título:** INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE E/OU 11 BETA-HIDROLASE

(30) **Prioridade Unionista:** 26/05/2006 US 60/809096

(73) **Titular(es):** Novartis AG

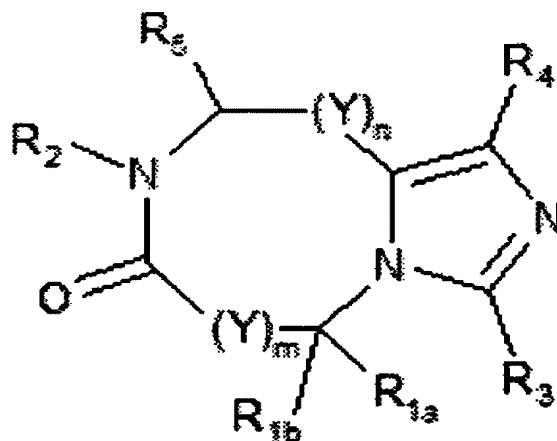
(72) **Inventor(es):** Gary Michael Ksander, Julien Papillon, QI-YING HU

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007012608 de 24/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/139992 de 06/12/2007

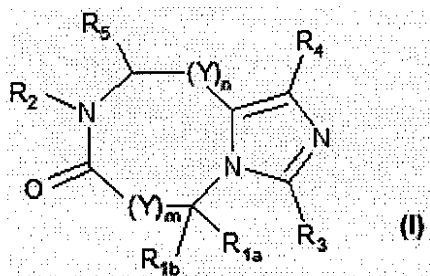
(57) **Resumo:** INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE E/OU 11 BETA-HIDROLASE. A presente invenção refere-se a um composto da fórmula I: O dito composto é inibidor de CYP11B2 e/ou CYP11B1, e dessa forma pode ser empregado para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por CYP11B2 e/ou CYP11B1.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE E/OU 11 BETA-HIDROLASE".

A presente invenção refere-se a novos derivados de imidazol que são usados como inibidores de aldosterona sintase e/ou 11 $\beta$ -hidrolase, assim como para o tratamento de uma desordem ou doença mediada por aldosterona e/ou cortisol.

A presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



em que

Y é -CRR'- no qual

R e R' são independentemente hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)- ou heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) -;

R<sub>1a</sub> é arila, arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) - ou heterociclila, cada uma dos quais é opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

R<sub>1b</sub> é alquila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, arila ou heteroarila;

R<sub>2</sub> é R<sub>6</sub>-(CHR<sub>7</sub>)<sub>p</sub>- no qual

R<sub>6</sub> é alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquila, arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alquila, trifluorometila, halogênio, hidróxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

R<sub>7</sub> é hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila, heteroarila, ou arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

p é zero ou um número inteiro de 1 a 4;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila

(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila ou heteroarila;

R<sub>4</sub>-C pode ser substituído por nitrogênio;

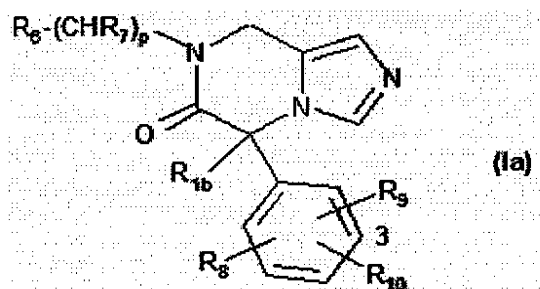
R<sub>5</sub> é hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila, heteroarila, arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)- ou heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

5 m e n são independentemente 0 ou 1 desde que a soma de m e n não seja 2; ou

um sal farmaceuticamente aceitável destes; ou um isômero óptico destes; ou uma mistura de isômeros ópticos.

A presente invenção também fornece um composto de fórmula

10 (Ia)



em que

R<sub>1b</sub> é alquila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), ou arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

R<sub>6</sub> é arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

R<sub>7</sub> é hidrogênio ou alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>);

p é zero ou 1 ou 2;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquila, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alcóxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-, carbóxi, (R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)NC(O)--, R<sub>13</sub>-SO<sub>2</sub>--, arila, arilóxi, aril-S--, ou heterociclila, em que R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentemente hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila, heteroarila ou arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, e R<sub>13</sub> é hidrogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alquila, arila, heteroarila, arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arilóxi, cicloalquila ou heterociclila; ou

um sal farmaceuticamente aceitável destes; ou um isômero óptico

co destes; ou uma mistura de isômeros ópticos.

Preferivelmente, a presente invenção fornece o composto de fórmula (Ia), em que  $R_{1b}$  é alquila ( $C_2-C_7$ );  $R_6$  é arila ( $C_6-C_{10}$ ) ou heteroarila com 6 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila ( $C_1-C_7$ ), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi ( $C_1-C_7$ ), ciano, ou tio;  $R_7$  é hidrogênio;  $p$  é 1;  $R_8$  é hidrogênio;  $R_9$  e  $R_{10}$  são independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, trifluorometila, metila, ( $C_1-C_4$ ) alcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes; ou um isômero óptico destes; ou uma mistura de isômeros ópticos. Mais preferivelmente,  $R_9$  está localizado na posição 2 e  $R_{10}$  está localizado na posição 4.

Para os propósitos de interpretação desta especificação, as seguintes definições serão aplicadas e, sempre que apropriado, os termos usados no singular também incluirão o plural e vice-versa.

Conforme usada aqui, a expressão "alquila" refere-se a uma porção de hidrocarboneto saturado ramificado ou não-ramificado. Preferivelmente, a alquila compreende 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *tert*-butila, *n*-pentila, isopentila, neopentila, *n*-hexila, 3-metilexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, *n*-heptila, *n*-octila, *n*-nonila, *n*-decila e semelhantes.

A expressão "arila" refere-se a grupos de hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que tem 6 a 20 átomos de carbono na porção do anel. Preferivelmente, arila é arila ( $C_6-C_{10}$ ). Exemplos não limitantes incluem fenila, bifenila, naftila ou tetraidronaftila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes, tais como alquila, trifluorometila, cicloalquila, halogênio, hidróxi, alcóxi, acila, alquil-C(O)-O--, aril-O--, heteroaril-O--, amino, HS--, alquil-S--, aril-S--, nitro, ciano, carbóxi, alquil-O-C(O)--, carbamoila, alquil-S(O)--, sulfonila, sulfonamido, heterociclila e semelhantes, em que R é independentemente hidrogênio, alquila, arila, hete-

roarila, arilalquila--, heteroarilalquila-- e semelhantes.

Além disso, a expressão "arila", conforme usada aqui refere-se a um substituinte aromático que pode ser um único anel aromático ou múltiplos anéis aromáticos que são fundidos juntos, ligados covalentemente ou  
5 ligados a um grupo comum tal como uma porção de metileno ou etileno. O grupo ligante comum também pode ser uma carbonila como na benzofenona ou oxigênio como no difeniléter de ou nitrogênio como na difenilamina.

Conforme usada aqui, a expressão "alcóxi" refere-se a alquil-O-, em que alquila é como definido acima. Exemplos representativos de alcóxi  
10 incluem, mas não são limitados a metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, cicloexiloxi- e semelhantes. Preferivelmente, grupos alcóxi têm cerca de 1 a 7, mais preferivelmente cerca de 1 a 4 carbonos.

Conforme usada aqui, a expressão "acila" refere-se a um grupo  
15 R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de uma configuração linear, ramificada ou cíclica ou uma combinação destes, ligada à estrutura de origem através de uma funcionalidade carbonila. Tal grupo pode ser saturado ou insaturado, e alifático ou aromático. Preferivelmente, R no resíduo de acila é alquila, ou alcóxi, ou arila ou heteroarila. Também preferivelmente, um ou mais  
20 carbonos no resíduo de acila podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre contanto que o ponto de ligação à origem permanece na carbonila. Exemplos incluem, mas não são limitados a, acetila, benzoila, propionila, isobutirila, *t*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila e semelhantes. Acila inferior refere-se a acila contendo um a quatro carbonos.

Conforme usado aqui, o termo "carbamoila" refere-se a  
25 H<sub>2</sub>NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)<sub>2</sub>NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, arilalquil-NHC(O)-, alquil(arilalquil)-NC(O)- e semelhantes.

Conforme usado aqui, o termo "sulfonila" refere-se a R-SO<sub>2</sub>--,  
30 em que R é hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, aril-O--, heteroaril-O--, alcóxi, arilóxi, cicloalquila, ou heterociclila.

Conforme usado aqui, o termo "sulfonamido" refere-se a alquil-

S(O)<sub>2</sub>-NH-, aril-S(O)<sub>2</sub>-NH-, arilalquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-NH-, heteroarilalquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-, alquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquila)-, aril-S(O)<sub>2</sub>-N(alquila)-, arilalquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquila)-, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-N(alquila)-, heteroarilalquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquila)- e semelhantes.

5                    Conforme usado aqui, o termo "heterociclila" ou "heterociclo" refere-se a um grupo cíclico, aromático ou não-aromático, completamente saturado ou insaturado, opcionalmente substituído, por exemplo, que é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 12 membros ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo em  
10                    pelo menos um anel que contém átomo de carbono. Cada um dos anéis do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre também podem ser opcionalmente oxidados. O grupo heterocíclico pode ser ligado a  
15                    um heteroátomo ou a um átomo de carbono.

                     Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, triazolila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila,  
20                    2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, sulfona de tiamorfolinila, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ila e semelhantes.

25                    Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem indolila, diidroidolila, benzotiazolila, benzoxazinila, benzoxazolila, benzotienila, benzotiazinila, quinuclidinila, quinolinila, tetraidroquinolinila, decaidroquinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroisoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, coumarinila, benzopiranila,  
30                    cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]-piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, 1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-ila, diidroquinazolinila (tal como 3,4-diidro-4-

oxo-quinazolinila), ftalazinila e semelhantes.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, dibenzoazepinila, ditienoazepinila, benzindolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, fenoxazinila, fenotiazinila, xantenila, carbolinila e semelhantes.

5 O termo "heterocíclica" refere-se ainda a grupos heterocíclicos conforme definidos aqui substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados dos grupos que consistem no seguinte:

- (a) alquila;
- (b) hidróxi (ou hidróxi protegido);
- 10 (c) halo;
- (d) oxo, isto é, =O;
- (e) amino, alquilamino ou dialquilamino;
- (f) alcóxi;
- (g) cicloalquila;
- 15 (h) carbóxi;
- (i) heterociclooxi, em que heterociclooxi denota um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigênio;
- (j) alquil-O-C(O)--;
- (k) mercapto;
- 20 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoila ou sulfonamido;
- (o) arila;
- (p) alquil-C(O)-O--;
- 25 (q) aril-C(O)-O--;
- (r) aril-S--;
- (s) arilóxi;
- (t) alquil-S--;
- (u) formila, isto é, HC(O)--;
- 30 (v) carbamoila;
- (w) arilalquila--; e
- (x) arila substituída com alquila, cicloalquila, alcóxi, hidróxi, ami-

no, alquil-C(O)-NH--, alquilamino, dialquilamino ou halogênio.

Conforme usado aqui, o termo "cicloalquila" refere-se a grupos de hidrocarboneto monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados ou insaturados opcionalmente substituídos de 3 a 12 átomos de carbono, cada um dos quais pode ser substituído por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, alquil-C(O)--, acilamino, carbamoila, alquil-NH--, (alquil)<sub>2</sub>N--, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carbóxi, alquil-O-C(O)--, sulfonila, sulfonamido, sulfamoila, heterociclila e semelhantes. Grupos de hidrocarbonetos monocíclicos exemplares incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila e cicloexenila e semelhantes. Grupos de hidrocarbonetos bicíclicos exemplares incluem bornila, indila, hexaidroindila, tetraidronaftila, decaidronaftila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.1]heptenila, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptila, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptila, biciclo[2.2.2]octil e semelhantes. Grupos de hidrocarbonetos tricíclicos exemplares incluem adamantila e semelhantes.

Conforme usado aqui, o termo "sulfamoila" refere-se a H<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, alquil-NHS(O)<sub>2</sub>-, (alquil)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, aril-NHS(O)<sub>2</sub>-, alquil(aril)-NS(O)<sub>2</sub>-, (aril)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, heteroaril-NHS(O)<sub>2</sub>-, aralquil-NHS(O)<sub>2</sub>-, heteroaralquil-NHS(O)<sub>2</sub>- e semelhantes.

Conforme usado aqui, o termo "arilóxi" refere-se a ambos os grupos --O-arila e --O-heteroarila, em que arila e heteroarila são definidos aqui.

Conforme usado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel monocíclico ou bicíclico ou policíclico fundido de 5 a 14 membros, que tem 1 a 8 heteroátomos selecionados entre N, O ou S. Preferivelmente, a heteroarila é um sistema de anel de 6 a 10 ou 6 a 7 membros. Tipicamente, grupos heteroarila incluem 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 4-, ou 5-imidazolila, 3-, 4-, ou 5-pirazolila, 2-, 4-, ou 5-tiazolila, 3-, 4-, ou 5-isotiazolila, 2-, 4-, ou 5-oxazolila, 3-, 4-, ou 5-isoxazolila, 3- ou 5-1,2,4-triazolila, 4- ou 5-1,2,3-triazolila, tetrazolila, 2-, 3-, ou 4-piridila, 3- ou 4-piridazinila, 3-, 4-, ou 5-pirazinila, 2-pirazinila, 2-, 4-, ou 5-pirimidinila.

O termo "heteroarila" também refere-se a um grupo no qual um

anel heteroaromático é fundido a uma ou mais anis de arila, cicloalifáticos, ou heterociclila, onde o radical ou ponto de ligação é no anel heteroarila. Exemplos não limitantes incluem, mas não são limitados a, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8- indolizínica, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-isoindolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8- purínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-quinolizínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolila, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-ftalazínica, 2-, 3-, 4-, 5-, ou 6-naftiridínica, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinazolinila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 6-, ou 7-pteridínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-4aH carbazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-carbazaolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-carbolínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenantridínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-acridínica, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-pirimidínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ou 10-fenatrolínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-fenazínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenotiazínica, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenoxazínica, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10- benzisquinolinila, 2-, 3-, 4-, ou tieno[2,3-b]furanila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, ou 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolila, 2-, 3-, 5-, 6-, ou 7-2H- furo[3,2-b]-piranila, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, ou 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínica, 1-, 3-, ou 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolila, 2-, 4-, ou 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolila, 3-, 5-, ou 8-pirazino[2,3-d]piridazínica, 2-, 3-, 5-, ou 6- imidazo[2,1-b] tiazolila, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ou 9-furo[3,4-c]cinolinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, ou 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolila, 2-, 3-, 6-, ou 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínica, 7-benzo[b]tienila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolila, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9- benzoxapínica, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-benzoxazínica, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, ou 11-1H-pirrólo[1,2-b][2]benzazapínica. Grupos heteroarila fundidos típicos incluem, mas não são limitados a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolinila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolinila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzo[b]tienila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolila.

Um grupo heteroarila pode ser mono-, bi-, tri-, ou policíclico, preferivelmente mono-, bi-, ou tricíclico, mais preferivelmente mono- ou bicíclico.

Conforme usado aqui, o termo "halogênio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo, e iodo.

Como usado aqui, o termo "isômeros" refere-se a compostos diferentes que têm a mesma forma molecular. Também conforme  
5 usado aqui, o termo "um isômero óptico" refere-se a qualquer uma das várias configurações estereoisoméricas que podem existir para um dado composto da presente invenção e inclui isômeros geométricos. Deve ser compreendido que um substituinte pode ser ligado em um centro quiral de um átomo de carbono. Portanto, a invenção inclui enantiômeros, diastereômeros  
10 ou racematos do composto. "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens em espelho não-sobreponíveis uma da outra. Uma mistura 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". O termo é usado para designar uma mistura racêmica onde apropriado. "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas  
15 que não são imagens em espelho uma da outra. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema de Cahn- Ingold- Prelog R-S. Quando um composto é um enantiômero puro a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por *R* ou *S*. Compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorotatória) na qual eles giram a luz do plano  
20 polarizada no comprimento de onda da linha D de sódio. Certos compostos descritos aqui contêm um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta como (*R*)  
25 ou (*S*). A presente invenção pretende incluir todos os possíveis isômeros, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas intermediárias. Isômeros opticamente ativos (*R*) e (*S*) podem ser preparados usando unidades estruturais quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, se o composto contiver uma ligação dupla, o substituinte  
30 pode estar na configuração E ou Z. Se o composto contiver uma cicloalquila dissustituída, o substituinte cicloalquila pode ter uma configuração cis ou trans. Pretende-se também que todas as formas tautoméricas estejam

incluídas.

Como usado, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades dos compostos desta invenção e, que não são indesejáveis biologicamente nem de outra forma. Em muitos casos, os compostos da presente invenção são capazes de formar sais de ácido e/ou base devido à presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares a estes. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes. Ácidos orgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e semelhantes. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, e semelhantes; particularmente preferidos são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio, e magnésio. Bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas de ocorrência natural, aminas cíclicas, resinas de troca de íon básicas, e semelhantes, especificamente tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripolilamina, e etanolamina. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir de um composto parental, uma porção básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados por reagir formas ácidas livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg ou K ou semelhantes), ou por reagir formas

de base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado. Tais reações são tipicamente realizadas em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos, onde praticável. Listas de sais adequados adicionais podem ser encontradas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), que está incorporado aqui por referência,

Conforme usado aqui, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, conservantes, (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotônicos, agentes retardadores de absorção, sais, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, corantes, materiais semelhantes e combinações destes, como seria conhecido do versado na técnica (veja, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329, incorporado aqui por referência). Exceto na medida em que qualquer veículo convencional for incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplado.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção refere-se a uma quantidade do composto da presente invenção que irá fazer surgir uma resposta biológica ou médica de um indivíduo, ou melhorar sintomas, retardar ou atrasar a progressão da doença, ou impedir uma doença, etc. Em uma modalidade preferida, a "quantidade eficaz" refere-se à quantidade que inibe ou reduz a expressão de aldosterona sintase ou aromatase.

Conforme usado aqui, o termo "indivíduo" refere-se a um animal. Preferivelmente, o animal é um mamífero. Um indivíduo também refere-se a por exemplo, primatas (por exemplo, humanos), vacas, ovelha, cabras, cavalos, cachorros, gatos, coelhos, ratos, camundongo, peixe, pássaros e seme-

lhantes. Em uma modalidade, o indivíduo é um humano.

Como usado aqui, o termo “uma desordem” ou “uma doença” refere-se a qualquer distúrbio ou anormalidade de função; um estado físico ou mental mórbido. Veja, *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, (W.B. Saunders Co. 27<sup>a</sup> ed. 1988).

Conforme usado aqui, o termo “inibição” ou “inibir” refere-se à redução ou supressão de uma dada condição, sintoma ou desordem, ou doença, ou uma diminuição significativa na atividade basal de uma atividade ou processo biológico. Preferivelmente, a condição ou sintoma ou desordem ou doença é mediada pela atividade de aldosterona sintase. Mais preferivelmente, a condição ou sintoma ou desordem ou doença está associada com a atividade anormal da aldosterona sintase ou atividade biológica anormal da aldosterona sintase, ou a condição ou sintoma ou doença está associada com a expressão anormal de aldosterona sintase.

Conforme usado aqui, o termo “tratar” ou “tratamento” de qualquer doença ou desordem refere-se em uma modalidade, à melhora da doença ou desordem (isto é, parada ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos desta). Em outra modalidade, “tratar” ou “tratamento” refere-se a melhorar pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo paciente. Em outra modalidade ainda, “tratar” ou “tratamento” refere-se a modulação da doença ou desordem, tanto fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou ambos, em outra modalidade ainda, “tratar” ou “tratamento” refere-se a prevenir ou retardar o início ou desenvolvimento ou progressão da doença ou desordem.

Conforme usado aqui, o termo “anormal” refere-se a uma atividade ou característica que difere de uma atividade ou característica normal.

Conforme usado aqui, o termo “atividade anormal” refere-se a uma atividade que difere da atividade do gene ou proteína selvagem ou nativa, ou que difere da atividade do gene ou proteína em um indivíduo saudável. A atividade anormal pode ser mais forte ou mais fraca do que a atividade normal. Em uma modalidade, a “atividade anormal” inclui a produção anor-

mal (tanto super- quanto subprodução) de mRNA transcrito a partir de um gene. Em outra modalidade, a “atividade anormal” inclui a produção anormal (tanto super- quanto subprodução) de polipeptídeo a partir de um gene. Em outra modalidade, a atividade anormal refere-se a um nível de mRNA ou polipeptídeo que é diferente de um nível normal do dito mRNA ou polipeptídeo em cerca de 15%, cerca de 25%, cerca de 35%, cerca de 50%, cerca de 65%, cerca de 85%, cerca de 100% ou mais. Preferivelmente, o nível anormal do mRNA ou polipeptídeo pode ser maior ou menor do que o nível normal do dito mRNA ou polipeptídeo. Em outra modalidade ainda, a atividade anormal refere-se à atividade funcional de uma proteína que é diferente de uma atividade normal da proteína selvagem. Preferivelmente a atividade anormal pode ser mais forte ou mais fraca do que atividade normal. Preferivelmente a atividade anormal é devida a mutações no gene correspondente, e as mutações podem ser na região codificante do gene ou em regiões não-codificantes tais como regiões de promotores transcrpcionais. As mutações podem ser substituições, deleções ou inserções.

Conforme usado aqui, o termo “um”, “uma”, “o”, “a” e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser considerados por cobrir tanto o singular como o plural a menos que indicado de outra maneira aqui ou claramente contradito pelo contexto. A citação de intervalos de valores é pretendida meramente para servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado que se encontra dentro do intervalo. A menos que indicado de outra forma aqui, cada valor individual está incorporado dentro da especificação como se fosse citado aqui individualmente. Todos os métodos descritos aqui podem ser executados em qualquer ordem adequada a menos que indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”) fornecido aqui é pretendido meramente para melhor esclarecer a invenção e não impõe uma limitação ao escopo da invenção reivindicada de outra forma. Nenhuma linguagem na especificação deve ser considerada como indicativa de elemento não-reivindicado essencial para a prática da

invenção.

Qualquer átomo de carbono assimétrico nos compostos da presente invenção pode estar presente na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), preferivelmente na configuração (*R*) ou (*S*). Substituintes em átomos com ligações insaturadas podem, se possível, estar presentes na forma *cis* (*Z*) ou *trans* (*E*). Portanto, os compostos da presente invenção podem estar na forma de um dos possíveis isômeros ou misturas destes, por exemplo, como isômeros geométricos substancialmente puros (*cis* ou *trans*), diastereômeros, isômeros ópticos (antípodas) racematos ou misturas destes.

Qualquer mistura de isômeros resultante pode ser separada com base nas diferentes físico-químicas dos constituintes, nos isômeros geométricos puros ou ópticos, diastereômeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada.

Qualquer racemato resultante dos produtos finais ou intermediários pode ser resolvido nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos sais diastereoméricos destes, obtidos com um ácido ou base opticamente ativa, e liberação do composto ácido ou básico opticamente ativo. Em particular, a porção de imidazolila pode então ser empregada para resolver os compostos da presente invenção nos seus antípodas ópticos, por exemplo, por cristalização fracionada de um sal formado com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico de, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ou ácido canfor-10-sulfônico. Produtos racêmicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão, (HPLC) usando um absorvente quiral.

Finalmente, compostos da presente invenção são obtidos na forma livre, como um sal destes, ou como derivados de pró-fármacos destes.

Quando um grupo básico está presente nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos em sais de adição de ácido destes, em particular, sais de adição de ácido com a porção de imidazolila da estrutura, preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Estes são formados, com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Áci-

dos inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, ácido hidrolórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou hidroalico. Ácidos orgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, ácidos carboxílicos, tais como ácidos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanocarboxílicos, os quais, por exemplo, são não-substituídos ou substituídos por halogênio, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, maléico ou fumárico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, lálico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico, ou glutâmico, ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfônicos, por exemplo, ácido metanossulfônico; ou ácidos arilssulfônicos que são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio. Preferidos são os sais formados com ácido hidrolórico, ácido metanossulfônico e ácido maléico.

Quando um grupo ácido está presente nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metal alcalinos, como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metais alcalino terrosos, como cálcio e magnésio, sais de amônio com bases orgânicas, por exemplo, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de *tris*(hidroximetil)metilamina, sais de dicicloexilamina e sais de *N*-metil-*D*-glucamina; sais com aminoácidos como arginina, lisina e semelhantes. Sais podem ser formados usando métodos convencionais, vantajosamente na presença de um solvente etéreo ou alcolico, tal como um alanol inferior. A partir das soluções do último, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais também podem ser usados para a purificação dos compostos obtidos.

Quando tanto um grupo básico como um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, os compostos da presente invenção também podem formar sais internos.

A presente invenção também fornece pró-fármacos dos compostos da presente invenção que se convertem *in vivo* nos os compostos da

presente invenção. Um pró-fármaco é um composto ativo ou inativo que é modificado quimicamente através de ação fisiológica *in vivo*, tal como hidrólise, metabolismo e semelhantes, em um composto desta invenção após a administração do pró-fármaco a um indivíduo. A adequabilidade e as técnicas envolvidas em fazer e usar pró-fármacos são bem conhecidas daqueles versados na técnica. Os pró-fármacos podem ser divididos conceitualmente em duas categorias não-exclusivas, pró-fármacos bioprecusores e pró-fármacos transportadores. Veja *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Geralmente, pró-fármacos bioprecusores são compostos que são inativos ou que têm atividade baixa em comparação ao fármaco ativo correspondente, que contêm, um ou mais grupos protetores e são convertidos para uma forma ativa pelo metabolismo ou solvólise. Tanto a forma de fármaco ativo como qualquer produto metabólico liberado devem ter toxicidade aceitavelmente baixa. Tipicamente, a formação de um composto de fármaco ativo envolve um processo ou reação metabólica que é um dentre os seguintes tipos:

1. Reações oxidativas, tal como a oxidação de álcool carbonila e funções ácidas, hidroxilação de carbonos alifáticos, hidroxilação de átomos de carbono alicíclicos de átomos de carbono aromáticos, oxidação de ligações duplas carbono-carbono, oxidação de grupos funcionais contendo nitrogênio, oxidação de silicone, fósforo, arsênico e enxofre, N-desalquilação oxidativa, O- e S-desalquilação oxidativa, desaminação oxidativa, assim como reações oxidativas

2. Reações redutoras, tal como a redução de grupos carbonila, redução de grupos alcoólicos, redução de ligações duplas carbono-carbono, redução de grupos funcionais contendo nitrogênio, e outras reações de redução.

3. Reações sem troca no estado de oxidação, tal como a hidrólise de ésteres e éteres, clivagem hidrolítica de ligações simples carbono-nitrogênio, clivagem hidrolítica de heterociclos não-aromáticos, hidratação e desidratação em múltiplas ligações, novas ligações atômicas que resultam de reações de desidratação, desalogenação hidrolítica, remoção de uma

molécula de haleto de hidrogênio, e outras tais reações.

Pró-fármacos transportadores são compostos de fármacos que contêm uma porção de transporte, por exemplo, que melhora a absorção e/ou liberação localizada para um local(is) de ação. Desejavelmente para tal

5 pró-fármaco transportador, a ligação entre a porção do fármaco e a porção de transporte é uma ligação covalente, o pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto do fármaco, e qualquer porção de transporte liberada é aceitavelmente atóxica. Para pró-fármacos onde a porção de transporte é pretendida para aumentar a absorção, tipicamente, a liberação da porção

10 de transporte deve ser rápida. Em outros casos, é desejável utilizar uma porção que forneça liberação lenta, por exemplo, certos polímeros ou outras porções, tais como ciclodextrinas. Veja, Cheng *et al.*, US20040077595, pedido Ser. No. 10/656.838, incorporado aqui por referência. Tais pró-fármacos transportadores são freqüentemente vantajosos para fármacos administra-

15 dos oralmente. Pró-fármacos transportadores podem, por exemplo, ser usados para melhorar uma ou mais das seguintes propriedades: lipofilicidade aumentada, duração aumentada dos efeitos farmacológicos, sítio-especificidade aumentada, toxicidade e reações adversas diminuídas, e/ou melhoria na formulação do fármaco (por exemplo, estabilidade, solubilidade

20 em água, supressão de uma propriedade organoléptica ou físico-química indesejável). Por exemplo, a lipofilicidade pode ser aumentada pela esterificação de grupos hidróxi com ácidos carboxílicos lipofílicos, ou de grupos de ácido carboxílico com alcoóis, por exemplo, alcoóis alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press,

25 San Diego, Calif., 2001.

Pró-fármacos exemplares são, por exemplo, ésteres de ácidos carboxílicos livres e derivados de S-acil e O-acil de tióis, alcoóis ou fenóis, em que a acila tem um significado conforme definido aqui. Preferidos são derivados de éster farmaceuticamente aceitáveis convertíveis por solvólise

30 sob condições fisiológicas ao ácido carboxílico de origem, por exemplo, ésteres de alquila inferior, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila inferior, ésteres de benzila, ésteres de alquila inferior mono- ou bissubstituídos, tais

como os ésteres de  $\omega$ -(amino, mono- ou dialquilamino inferior, carbóxi, alco-  
xicarbonila inferior)-alquila inferior, ésteres de  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxi-  
carbonila inferior, ou dialquilaminocarbonila inferior)-alquila inferior, tal como  
5 o éster de pivaloiloximetila e semelhantes usados convencionalmente na  
técnica. Além disso, aminas foram mascaradas como derivados de arilcar-  
boniloximetila substituídos, os quais são clivados por esterases *in vivo* libe-  
rando o fármaco livre e formaldeído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503  
(1989)). Além disso, fármacos que contêm um grupo NH ácido, tais como  
imidazol, imida, indol e semelhantes, foram mascarados com grupos N-  
10 aciloximetila (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Grupos hi-  
dróxi foram mascarados como ésteres e éteres. EP 039.051 (Sloan & Little)  
descreve pró-fármacos de ácido hidroxâmico de base de Mannich, sua pre-  
paração e uso.

Considerando a íntima relação entre os compostos, os compos-  
15 tos na forma de seus sais e os pró-fármacos, qualquer referência aos com-  
postos da presente invenção deve ser entendida como se referindo aos pró-  
fármacos correspondentes dos compostos da presente invenção, conforme  
apropriado e vantajoso.

Além disso, os compostos da presente invenção, incluindo seus  
20 sais, também podem ser obtidos na forma de seus hidratos, ou incluir outros  
solventes usados para sua cristalização.

Os compostos da presente invenção têm propriedades farmaco-  
lógicas valiosas. Os compostos da presente invenção são úteis como inibi-  
dores da aldosterona sintase. A aldosterona sintase (CYP11B2) é uma en-  
25 zima mitocondrial do citocromo P450 que catalisa a última etapa da produ-  
ção de aldosterona no córtex da adrenal, isto é, a conversão de 11-  
desoxicorticosterona em aldosterona. A aldosterona sintase foi demonstrada  
sendo expressa em todos os tecidos cardiovasculares tais como coração,  
cordão umbilical, artérias mesentéricas e pulmonares, aorta, endotélio, e  
30 células vasculares. Além disso, a expressão de aldosterona sintase está in-  
timamente relacionada com a produção de aldosterona nas células. Foi ob-  
servado que elevações da atividade de aldosterona induzem diferentes do-

enças tais como insuficiência cardíaca congestiva, fibrose cardíaca ou miocárdica, insuficiência renal, hipertensão, arritmia ventricular e outros efeitos adversos, etc. e que a inibição de aldosterona ou aldosterona sintase seria uma abordagem terapêutica útil. Veja por exemplo, Ulmschenider *et al.* "Development and evaluation of a pharmacophore model for inhibitors of aldosterone synthase (CYP11B2)," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 25-30 (2006); Bureik *et al.*, "Development of test systems for the discovery of selective human aldosterone synthase (CYP11B2) and 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1) inhibitors, discovery of a new lead compound for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension," *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217: 249-254 (2004); Bos *et al.*, "Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist," *J. Cardiovascular Pharmacol*, 45(1): 8-13 (2005); Jaber & Madias, "Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested?" *Am. J. Med.* 118(12): 1323-1330 (2005); Khan & Movahed, "The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure," *Rev. Cardiovasc Med.*, 5(2): 71-81 (2004); Struthers, "Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment," *Curr. Heart Fail.*, 1(4): 171-175 (2004); Harris & Rangan, "Retardation of kidney failure – applying principles to practice," *Ann. Acad. Med. Singapore*, 34(1): 16-23 (2005); Arima, "Aldosterone and the kidney: rapid regulation of renal microcirculation," *Steroids*, online publication November 2005; Brown, "Aldosterone and end-organ damage," *Curr. Opin. Nephrol Hypertens*, 14:235-241 (2005); Grandi, "Antihypertensive therapy: role of aldosterone antagonists," *Curr. Pharmaceutical Design*, 11: 2235-2242 (2005); Declayre & Swynghedauw, "Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 1577-1584 (2002). Conseqüentemente, os compostos da presente invenção como inibidores da aldosterona sintase, também são úteis para o tratamento de uma desordem ou doença caracterizada por atividade anormal da aldosterona sintase. Preferivelmente, os compostos da presente invenção também são úteis para o tratamento de uma desordem ou doença selecionada entre hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência re-

nal, em particular insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome do X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, inflamação, formação aumentada de colágeno, fibrose tal como fibrose cardíaca ou miocárdica e remodelamento após hipertensão e

5      disfunção endotelial.

Além disso, os compostos da presente invenção são úteis como inibidores de CYP11B1 (11- $\beta$ -hidroxilase). CYP11B1 catalisa as últimas etapas da síntese de cortisol. O cortisol é o principal glicocorticóide humano, ele regula a mobilização de energia e assim a resposta ao estresse. Além disso,

10      ele está envolvido na resposta imune do corpo humano. O nível de cortisol anormalmente aumentado é a causa de uma variedade de doenças, incluindo a síndrome de Cushing. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção como inibidores de CYP11B1 também são úteis para o tratamento de uma desordem ou doença ou uma condição caracterizada por atividade

15      anormal ou nível anormal de CYP11B1. Os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de uma desordem, uma doença ou uma condição tal como a síndrome de Cushing, nível excessivo de CYP11B1, a síndrome de ACTH ectópica, alteração na massa adrenocortical, doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) associado

20      ao complexo de Carney (CNC), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, síndrome do estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e excesso de mineralocorticóide induzido por cortisol, etc.

Adicionalmente, a invenção fornece:

- 25      - um composto da presente invenção para uso como um medicamento;
- o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença mediada pela aldosterona sintase,
- 30      ou caracterizada por atividade anormal de aldosterona sintase, ou pelo nível/expressão anormal de aldosterona sintase.

- o uso de um composto da presente invenção para a prepara-

ção de uma composição farmacêutica para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença selecionada entre hipocalcemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome do X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelamento após hipertensão e disfunção endotelial.

Adicionalmente a presente invenção fornece:

- um composto da presente invenção para uso como um medicamento;

- o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença ou condição mediada por CYP11B1, ou caracterizada por atividade anormal de CYP11B1, ou por expressão/nível anormal de CYP11B1.

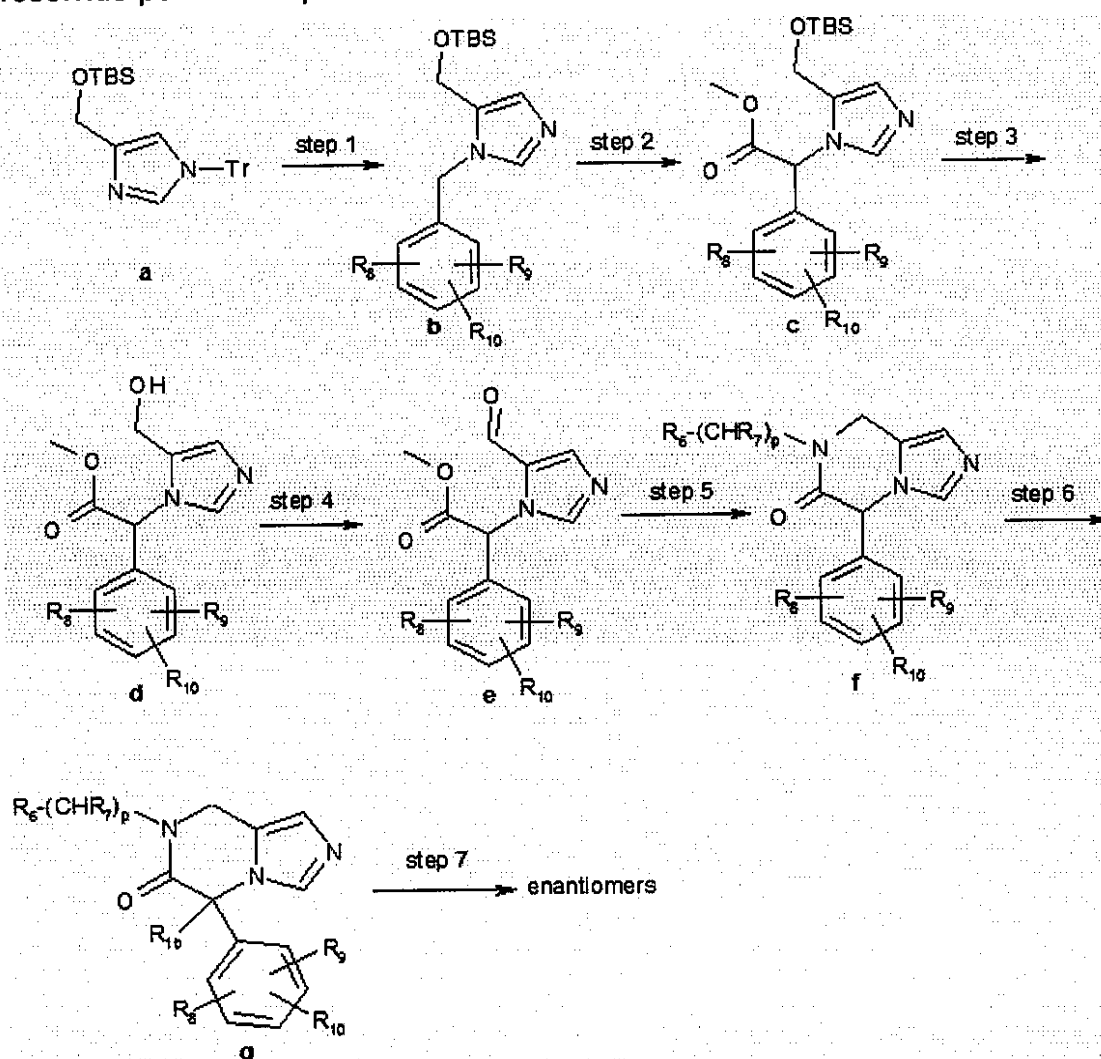
- o uso de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou doença ou condição selecionada entre síndrome de Cushing, nível excessivo de CYP11B1, a síndrome de ACTH ectópica, alteração na massa adrenocortical, doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) associado ao complexo de Carney (CNC), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, síndrome do estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e excesso de mineralocorticóide induzido por cortisol, etc.

Os compostos de fórmula (I)-(Ia) podem ser preparados pelos procedimentos descritos nas seções a seguir.

Geralmente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em WO2004/014914, o qual está incorporado aqui por referência.

Alternativamente, os compostos de fórmula (Ia) podem ser preparados de acordo com o Esquema 1, que contém sete etapas. Etapa 1, a

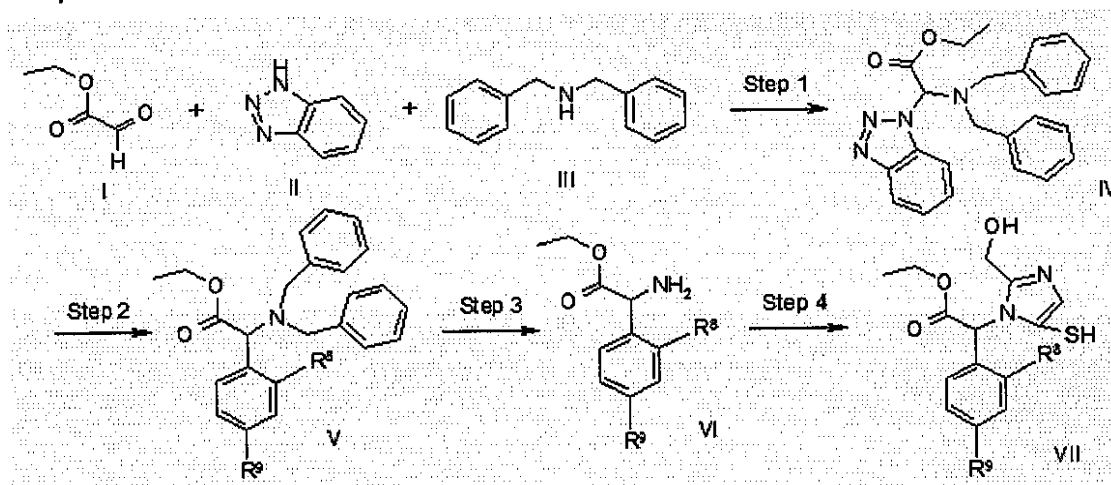
- (preparado pelo procedimento conhecido em *Synthetic Communications*, 1989, 19, 2551-2566.) pode ser alquilado na posição N-3 com haletos de benzila adequadamente substituídos e dá origem a **b**. Etapa 2, **b** pode ser tratado com uma base adequada (isto é, LHMDs), e após por cloroformato de metila e leva a **c**. Etapa 3, **c** é tratado com um ácido adequado para clivar o éter de silila e gera **d**. Etapa 4, **d** pode ser oxidado por  $\text{MnO}_2$  para o aldeído **e**. Etapa 5, **e** é condensado com uma amina adequada e subsequente-mente sofreu aminação redutora e uma ciclização simultânea para **f**. Etapa 6, **f** é tratado com uma base adequada (isto é, LDA), e seguido pela alquilação com haleto de alquila adequado para **g**. Etapa 7, o racemato **g** pode ser resolvido por HPLC quiral.



Alternativamente, os compostos de fórmula (I)-(Ia) podem ser

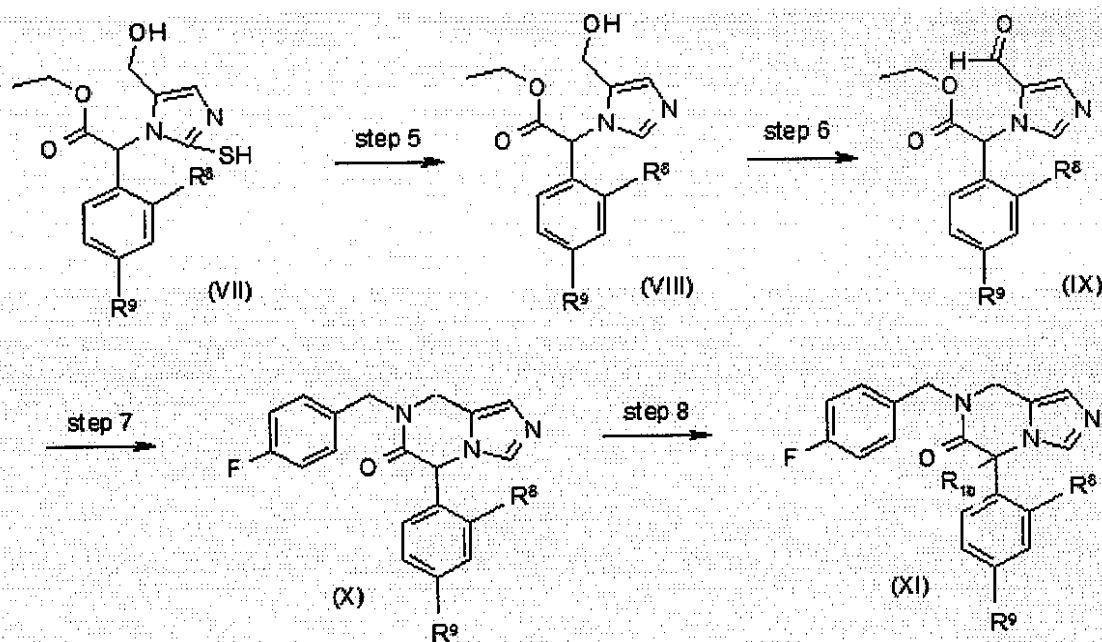
preparados de acordo com o Esquema 2 e com o Esquema 3. Na etapa 1 (Esquema 2), a condensação de glicilato de etila (I), triazol (II) e dibenzilamina (III) em tolueno leva a um derivado de aminoácido (IV). Na etapa 2, o triazol é deslocado por um grupo fenila adequadamente substituído, na presença de cloreto de alumínio (III), para dar (V). A etapa 3 envolve a desbenzilação de (V) usando gás hidrogênio e um catalisador de paládio, preferivelmente hidróxido de paládio em carvão. Na etapa 4, a amina (VI) sofre condensação com diidroxiacetona na presença de tiocianato e ácido acético para dar o derivado de imidazol (VII).

#### 10 Esquema 2.



Em uma etapa subsequente (Esquema 3), a ligação carbono-enxofre em (VII) é clivada usando nitrito de sódio e ácido sulfúrico para dar (VIII) e o álcool é oxidado para o aldeído, preferivelmente usando o reagente periodinano de Dess-Martin em diclorometano. Na etapa 7, o aldeído (IX) é submetido a condições de aminação redutora com uma benzilamina adequadamente substituída, e um agente redutor, preferivelmente triacetoxiboridreto de sódio, o que resulta em ciclização *in situ* para dar lactama (X). O Composto (X) pode ser alquilado na etapa 8 por desprotonação com uma base adequada, preferivelmente LHMDs, seguido por aprisionamento do ânion com o reagente eletrofílico apropriado, para dar (XI).

#### Esquema 3.



Geralmente enantiômeros dos compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos daqueles versados na técnica para resolver misturas racêmicas, tal como pela formação e recristalização de sais diastereoméricos ou por cromatografia quiral ou separação por HPLC utilizando fases quirais estacionárias.

Em compostos iniciais e intermediários que são convertidos para os compostos da invenção de uma forma descrita aqui, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, tiol, carboxila, e hidróxi são opcionalmente protegidos por grupos protetores convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxila e hidróxi protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições brandas em grupos amino, tiol, carboxila e hidróxi livres sem que a estrutura molecular seja destruída ou que outras reações colaterais indesejadas ocorram.

O propósito de introduzir grupos protetores é o de proteger os grupos funcionais de reações indesejadas com componentes da reação sob as condições usadas para executar uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos protetores para uma reação particular é conhecida daqueles versados na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidróxi, grupo amino, etc.), da estrutura e da estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e das condições

da reação.

Grupos protetores bem conhecidos que satisfazem estas condições e sua introdução e remoção são descritas, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); e Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

As reações mencionadas acima são executadas de acordo com métodos usuais, na presença ou ausência de diluente, preferivelmente, tais como aqueles que são inertes para os reagentes e são solventes destes, de catalisadores, agentes condensadores ou outros, respectivamente e/ou atmosferas inertes, em baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, preferivelmente no ou próximo do ponto de ebulição dos solventes usados, e em pressão atmosférica ou super-atmosférica. Os solventes, catalisadores e condições de reação preferidos são descritos nos Exemplos ilustrativos anexados.

A invenção ainda inclui qualquer variante dos presentes processos, nos quais um produto intermediário obtenível em qualquer estágio destes é usado como o material inicial e as etapas subseqüentes são realizadas, ou nos quais os materiais iniciais são formados *in situ* sob as condições de reação, ou nos quais os componentes da reação são usados na forma de seus sais ou antípodas opticamente puros.

Compostos da invenção e intermediários também podem ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos *per se*.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares tais como administração oral, administração parenteral, e administração retal, etc. Além disso, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser transformadas em uma forma sólida que inclui cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios, ou em uma forma líquida que inclui soluções, suspensões ou

emulsões. As composições farmacêuticas podem ser submetidas a operações farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes convencionais, agentes lubrificantes, ou agentes tamponantes, assim como adjuvantes, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes e tampões etc.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas são comprimidos e cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente ativo junto com

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes;

e) absorventes, corantes, sabores e adoçantes.

Comprimidos podem ter revestidos de filme ou revestimento entérico de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção na forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsão, cápsulas moles ou duras, ou xaropes ou elixires. Composições pretendidas para uso oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes e agentes conservantes a fim de fornecer preparações farmacêuticamente saborosas e estéticas. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio, ou fosfato de sódio; agentes granulantes e desintegrantes, por exemplo, amido

de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos são não-revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim fornecer uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Formulações para uso oral podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com água ou com meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Composições injetáveis são preferivelmente soluções ou suspensões aquosas isotônicas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordurosas. As ditas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As ditas composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente e contêm cerca de 0,1 – 75%, preferivelmente cerca de 1 – 50% do ingrediente ativo.

Composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos adequados incluem solventes farmacologicamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem que compreende um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora da quantidade para liberar o composto da pele do hospedeiro em uma quantidade controlada e predeterminada por um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo à pele.

Composições adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e aos olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, ungüentos, cremes, géis ou formulações pulverizáveis, por exemplo, para liberação por aerossol ou semelhante. Tais sistemas de liberação tópica serão apropriados em particular para aplicação dérmica, por exemplo, para o tratamento de câncer de pele, por exemplo, para uso profilático em protetores solares, loções, sprays e semelhantes. Eles são então particularmente adequados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticos, bem conhecidas na técnica. Tais formulações podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes intensificadores de tonicidade, tampões e conservantes.

A presente invenção ainda fornece composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras compreendendo os compostos da presente invenção como ingredientes ativos, já que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5%) é amplamente aceita nas técnicas farmacêuticas como um meio de simular o armazenamento em longo prazo a fim de determinar as características tais como a vida útil ou a estabilidade de formulações ao longo do tempo. Veja, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. Na prática, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Dessa forma, o efeito da água sobre uma formulação pode ser grandemente significativo já que o excesso de água e/ou umidade são comumente encontrados durante a fabricação, manuseio, empacotamento, armazenamento, transporte e uso de formulações.

Composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras da invenção podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou com baixo teor de umidade e condições de baixa umidade de pouca quantidade de água. Composições e formas de dosagem farmacêuticas que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreendem uma amina primária ou secundária são preferivelmente anidros, se contato substancial com umidade e/ou água durante a fabricação, empacotamento, e/ou armazenamento for esperado.

Qualquer composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de forma que sua natureza anidra seja mantida. Conseqüentemente, composições anidras são preferivelmente embaladas usando materiais conhecidos por impedir a exposição à água tal que elas possam ser incluídas em kits de formulação. Exemplos de embalagens adequadas incluem, mas não são limitadas a, folhas hermeticamente fechadas, plásticos, recipientes de dosagem unitária (por exemplo, frascos), embalagens tipo blíster e embalagens tipo strip.

A invenção ainda fornece composições e formas de dosagem farmacêuticas que compreendem um ou mais agentes que reduzem a taxa pela qual o composto da presente invenção como um ingrediente ativo irá se decompor. Tais agentes, os quais são referidos aqui como "estabilizantes" incluem, mas não são limitados a, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões salinos., etc.

As composições farmacêuticas contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, conforme definido acima, sozinho ou em uma combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada um em uma dose terapêutica eficaz conforme relatado na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem aquele selecionado a partir dos seguintes grupos:

- (i) inibidor de HMG-Co-A redutase ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (ii) antagonista do receptor da angiotensina II ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (iii) um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (iv) um bloqueador do canal de cálcio (CCB) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (v) um inibidor duplo de enzima conversora de angiotensina /endopeptidase neutra (ACE/NEP) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste,
- (vi) antagonista de endotelina ou um ou um sal farmacêutica-

mente aceitável deste,

(vii) inibidor de renina ou um sal farmaceuticamente aceitável

deste,

(viii) diurético ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

5

(ix) um mimético de ApoA-I;

(x) um agente anti-diabético;

(xi) um agente redutor de obesidade;

(xii) um bloqueador do receptor de aldosterona;

(xiii) um bloqueador do receptor de endotelina; e

10

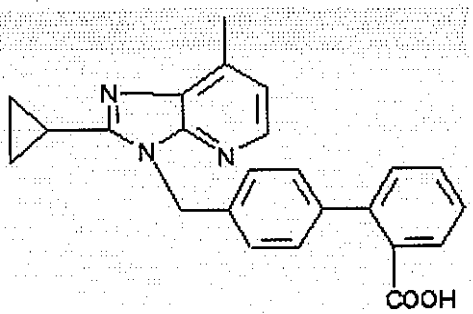
(xiv) um inibidor de CETP.

Um antagonista do receptor de angiotensina II ou um sal de farmaceuticamente aceitável deste é entendido como sendo um ingrediente ativo que se liga ao subtipo de receptor  $AT_1$  de angiotensina II, mas não resulta em ativação do receptor. Como uma consequência da inibição do receptor  $AT_1$ , estes antagonistas podem, por exemplo, ser empregados como anti-hipertensivos ou para o tratamento e insuficiência cardíaca congestiva.

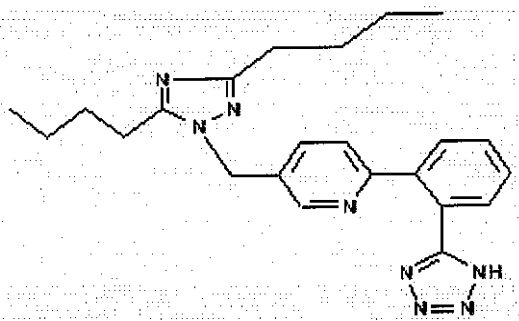
15

A classe de antagonistas de  $AT_1$  compreende compostos que têm características estruturais diferentes, essencialmente os preferidos como os não-peptídicos. Por exemplo, menção deve ser feita aos compostos que são selecionados a partir do grupo de que consiste em valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, e o composto com a designação E-1477 da seguinte fórmula

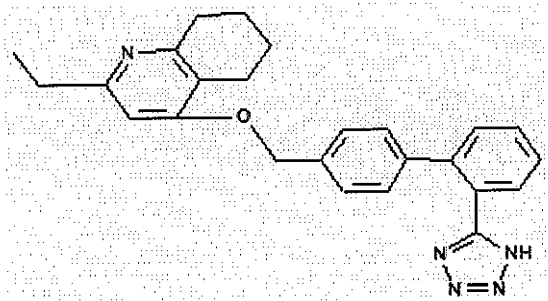
20



o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e o composto com a designação ZD-8731 da seguinte fórmula



ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

Antagonistas do receptor  $AT_1$  preferidos são aqueles agentes que têm sido comercializados, o mais preferido é valsartan ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Inibidores da HMG-Co-A redutase (também chamados inibidores de beta-hidróxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A redutase) são entendidos como sendo aqueles agentes ativos que podem ser usados para reduzir os níveis de lipídios incluindo colesterol no sangue.

A classe de inibidores de HMG-Co-A redutase compreende compostos que têm diferentes características estruturais. Por exemplo, deve ser feita menção aos compostos que são selecionados a partir do grupo que consiste em atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, diidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, sinvastatina, e velostatina, ou em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

Inibidores de HMG-Co-A redutase preferidos são aqueles agentes que têm sido comercializados, o mais preferido é fluvastatina e pitavastatina, ou em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável destes.

A interrupção da degradação enzimática de angiotensina I para

angiotensina II com os assim chamados inibidores de ACE (também chamados inibidores da enzima conversora de angiotensina) é uma variante bem sucedida para a regulação da pressão sanguínea e desta forma torna disponível um método terapêutico para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

5 A classe de inibidores de ACE compreende compostos que têm diferentes características estruturais. Por exemplo, deve ser feita menção aos compostos que são selecionados a partir do grupo que consiste em alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxeltopril, perindopril, quina-  
10 pril, ramipril, spirapril, temocapril, e trandolapril, ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que têm sido comercializados, os mais preferidos são benazepril e enalapril.

15 A classe de CCBs compreende essencialmente diidropiridinas (DHPs) e não-DHPs tais como CCBs do tipo do diltiazem e do verapamil.

Um CCB útil na dita combinação é preferivelmente um representante de DHP selecionado do grupo que consiste em amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e nivaldipina, e é preferivelmente um  
20 representante não-DHP selecionado do grupo que consiste em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes. Todos estes CCBs são usados terapeuticamente, por exemplo, como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina pectoris ou antiarrítmicos.

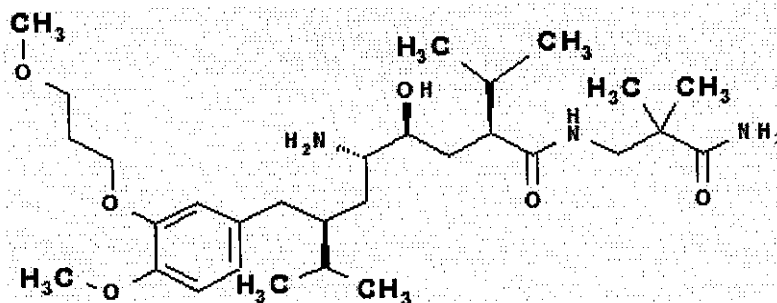
25 CCBs preferidos compreendem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e verapamil, ou, por exemplo, dependendo do CCB específico, um sal farmaceuticamente aceitável destes. Especialmente preferida como DHP é amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, especialmente o besilato. Um representante especialmente preferido de não-DHPs é verapamil ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, especialmente o hidrocloreto.

30

Um inibidor duplo de enzima conversora de angiotensina/ endopeptidase neutra (ACE/NEP) preferido, é, por exemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril ou fasidotrilato, ou se apropriado, um sal farmaceuticamente aceitável destes.

- 5 Um antagonista de endotelina preferido é, por exemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), além disso, tezosentan (cf. WO 96/19459), ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Um inibidor de renina, é, por exemplo, um inibidor de renina não-peptídico tal como o composto de fórmula



- 10 definido quimicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Este representante é descrito especificamente em EP 678503 A. Especialmente preferido é sal de hemifumarato deste.

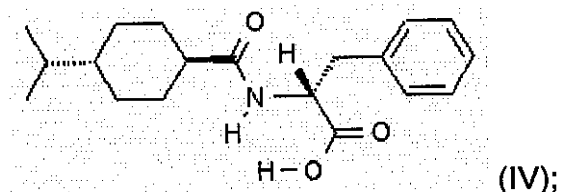
- 15 Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo que consiste em clorotiazida, hidroclorotiazida, meticlotiazida, e clorotalidona. O mais preferido é hidroclorotiazida.

Um mimético de ApoA-I é, por exemplo, o peptídeo D4F, especialmente da fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F

- 20 Agentes antidiabéticos incluem intensificadores da secreção de insulina que são ingredientes ativos que têm a propriedade de promover a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Exemplos de intensificadores da secreção de insulina são os derivados de biguanida, por exemplo, metformina, ou se apropriado, um sal farmaceuticamente aceitável desta, especialmente o hidrocloreto. Outros intensificadores da secreção de insuli-
- 25 na incluem as sulfoniluréias (SU), especialmente aquelas que promovem a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas por transmitir sinais de

secreção de insulina através de receptores de SU na membrana da célula, incluindo (mas não são limitadas) a tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetoexamida; 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzenosulfonamida (glicopiramida); glibenclamida (gliburida); gliclazida; 1-butil-3-metanililuréia; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; gliexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; e tolilciclāmida, ou sais farmacêuticamente destes.

Intensificadores da secreção de insulina incluem intensificadores da secreção de insulina de atuação curta, tal como o derivado de fenilalanina nateglinida [N-(trans-4-isopropilcicloexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 e EP 526171) da fórmula



e repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzóico]. A repaglinida é descrita em EP 589874, EP 147850 A2, em particular no Exemplo 11 na página 61, e EP 207331 A1. Ela pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob o nome comercial NovoNorm<sup>®</sup>; (2S)-2-benzil-3-(cis-hexaidro-2-isoindolinilcarbonil)-propionato de cálcio diidratado (mitiglinida – cf. EP 507534); representantes adicionais da nova geração de SUs tal como glimepirida (cf. EP 31058); na forma livre ou sal farmacêuticamente aceitável destes. O termo nateglinida compreende também modificações cristalinas tais como as descritas em EP 0526171 B1 ou US 5.488.510, respectivamente, o conteúdo das quais, especialmente com relação à identificação, fabricação e caracterização de modificações cristalinas, está incorporado aqui por referência a este pedido, especialmente o conteúdo das reivindicações 8 a 10 da dita patente U.S. (referindo-se a modificação cristalina de forma H) assim como as referências correspondentes à modificação cristalina do tipo B em EP 196222 B1 o conteúdo da qual, especialmente com relação à identificação, fabricação, e caracterização da modificação cristalina de forma B. Pre-

ferivelmente, na presente invenção, o tipo B ou H, mais preferivelmente o tipo H, é usado. A nateglinida pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob o nome comercial STARLIX<sup>®</sup>.

Intensificadores da secreção de insulina também incluem os inibidores de DPP-IV intensificadores da secreção de insulina de longa atuação, agonistas de GLP-1 e GLP-1.

DPP-IV é responsável por inativar GLP-1. Mais particularmente, DPP-IV gera um antagonista do receptor de GLP-1 e assim encurta a resposta fisiológica ao GLP-1. GLP-1 é um estimulante importante da secreção de insulina pancreática e tem benefícios diretos sobre a disponibilidade de insulina.

O inibidor de DPP-IV pode ser peptídico ou, preferivelmente, não-peptídico. Inibidores de DPP-IV são em cada caso genericamente e especificamente descritos, por exemplo, em WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 e WO 95/15309, em cada caso em particular nas reivindicações dos compostos e nos produtos finais dos exemplos práticos, o conteúdo dos produtos finais, das preparações farmacêuticas e das reivindicações estão por meio disso incorporadas no presente pedido em relação a estas publicações. Preferidos são os compostos que são descritos especificamente no Exemplo 3 de WO 98/19998 e no Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

GLP-1 é uma proteína insulínica que foi descrita, por exemplo, por W.E. Schmidt *et al.* em *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 e em US 5,705,483.

O termo "agonistas de GLP-1" usado aqui significa variantes e análogos de GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> que são descritos em particular em US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 e por C. Orskov *et al.* em J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. O termo "agonistas de GLP-1" compreende especialmente compostos como GLP-1(7-37), em cujo composto a funcionalidade amida carboxi-terminal de Arg<sup>36</sup> é deslocada com Gly na 37<sup>a</sup> posição da molécula de GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> e variantes e análogos desta incluindo GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), acetil LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37),

LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) e, em particular, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) e 4-imidazopropionil-GLP-1. Preferência especial também é dada para o análogo do agonista de GLP exendina-4, descrito por Greig *et al* in Diabetologia  
 5 1999, 42, 45-50.

Um intensificador da sensibilidade à insulina restabelece a função prejudicada do receptor de insulina para reduzir a resistência à insulina e conseqüentemente aumentar a sensibilidade à insulina.

Um intensificador da sensibilidade à insulina é, por exemplo, um  
 10 derivado de tiazolidinodiona hipoglicêmico apropriado (glitazona).

Uma glitazona apropriada é, por exemplo, (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-cicloexil)metoxi)-fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona  
 15 (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-  
 20 fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-  
 25 (5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benziloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-  
 30 N-(4-trifluorometil-benzil)benzamida (KRP297). Preferidos são pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona.

Outros agentes antidiabéticos incluem moduladores da via de

sinalização de insulina como inibidores de proteínas tirosina fosfatases (PT-Pases), compostos miméticos de antidiabéticos de molécula não-pequena e inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT); compostos que influenciam a produção de glicose hepática desregulada, como inibidores de glicose-6-fosfatase (G6Pase), inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (F-1,6-BPase), inibidores de glicogênio fosforilase (GP), antagonistas do receptor de glucagon e inibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK); inibidores de piruvato desidrogenase quinase (PDHK); inibidores do esvaziamento gástrico; insulina; inibidores de GSK-3; agonistas do receptor retinóide X (RXR); agonistas Beta-3 AR; agonistas de proteínas de desacoplamento (UCPs); agonistas de PPAR $\alpha$  do tipo não-glitazona; agonistas duplos de PPAR $\alpha$ / PPAR $\gamma$ ; compostos antidiabéticos contendo vanádio; hormônios incretinas, como agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e GLP-1; antagonistas do receptor de imidazolina de célula beta; miglitol; e antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos; nos quais os ingredientes ativos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

Um agente redutor da obesidade inclui inibidores de lipase tais como orlistat e supressores de apetite tais como sibutramina, fentermina.

Um bloqueador do receptor de aldosterona inclui espironolactona e eplerenona.

Um bloqueador do receptor de endotelina inclui bosentan, etc.

Um inibidor de CETP refere-se a um composto que inibe o transporte mediado pela proteína de transferência de colesterol éster (CETP) de vários ésteres de colesterol e triglicerídeos de HDL para LDL e VLDL. Tal atividade de inibição de CETP é determinada facilmente por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios usuais (por exemplo, Pat. U.S. No. 6.140.343). Os inibidores de CETP incluem aqueles descritos em Pat. U.S. No. 6.140.343 e Pat. U.S. No. 6.197.786. Inibidores de CETP descritos nestas patentes incluem compostos, tal como o éster etílico de ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que também é conhecido como torcetrapib.

Inibidores de CETP também são descritos na Pat. U.S. No. 6.723.752, que inclui vários inibidores de CETP incluindo (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Inibidores de CETP também incluem aqueles descritos no pedido de Patente U.S. Ser. No. 10/807.838 depositado em 23 de março de 2004. A Pat. U.S. No. 5.512.548 descreve certos derivados de polipeptídeo que têm atividade como inibidores de CETP, também certos derivados de rosenonolactona inibidores de CETP e análogos de éster de colesteril contendo fosfato são descritos em *J. Antibiot.*, 49(8): 815- 816 (1996), e *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Além disso, os inibidores de CETP também incluem aqueles descritos em WO2000/017165, WO2005/095409 e WO2005/097806.

Um composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente antes ou após o outro ingrediente ativo, separadamente pela mesma via ou por via de administração diferente ou junto na mesma formulação farmacêutica.

Além disso, as combinações descritas acima podem ser administradas a um indivíduo através de administração (uso) simultânea, separada ou seqüencial. A administração (uso) simultânea pode ocorrer na forma de uma combinação fixa com dois ou mais ingredientes ativos, ou por administrar simultaneamente dois ou mais compostos que são formulados independentemente. A administração (uso) seqüencial significa preferivelmente administração de um (ou mais) composto(s) ou ingrediente(s) ativo(s) em um único momento, outros compostos ou ingredientes ativos em um momento diferente, isto é, de uma forma cronicamente coordenada, preferivelmente tal que a combinação mostre mais eficiência do que os compostos isolados administrados independentemente (especialmente mostrando sinergismo). A administração separada significa preferivelmente a administração dos compostos ou ingredientes ativos da combinação independentemente um do outro em momentos diferentes, preferivelmente significando que dois compostos são administrados tal que nenhuma sobreposição de níveis sanguíneos mensuráveis de ambos os compostos estejam presentes de uma forma so-

breponível (ao mesmo tempo).

Também combinações de duas ou mais administrações sequenciais, separadas, e simultâneas são possíveis, preferivelmente tal que a combinação composto-fármacos mostre um efeito terapêutico unido que exceda o efeito encontrado quando a combinação composto-fármacos é usada independentemente em intervalos de tempo tão grandes que nenhum efeito mútuo sobre suas eficácias terapêuticas pode ser encontrado, um efeito sinérgico sendo especialmente preferido.

Adicionalmente, a presente invenção fornece

10 - uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para uso como um medicamento;

- o uso de uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou uma doença mediada pela aldosterona sintase, ou caracterizada pela atividade anormal de aldosterona sintase.

15 - o uso de uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou uma doença selecionada entre hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome do X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelamento após hipertensão e disfunção endotelial.

Adicionalmente, a presente invenção fornece

25 - uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para uso como um medicamento;

- o uso de uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma desordem ou uma doença mediada CPY11B1, ou caracterizada pela atividade anormal de CPY11B1, ou expressão/nível anormal de CPY11B1.

30 - o uso de uma composição ou combinação farmacêutica da presente invenção para o retardo da progressão e/ou tratamento de uma

desordem ou doença ou condição selecionada entre síndrome de Cushing, nível excessivo de CYP11B1, a síndrome de ACTH ectópica, alteração na massa adrenocortical, doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) associado ao complexo de Carney (CNC), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, síndrome do estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e excesso de mineralocorticóide induzido por cortisol, etc.

A composição ou combinação farmacêutica da presente invenção pode estar em dosagem unitária de cerca de 1 a 1000 mg de ingredientes ativos para um indivíduo de cerca de 50 a 70 kg, preferivelmente cerca de 5 a 500 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, da composição farmacêutica ou de combinações destes é dependente da espécie do indivíduo, do peso corporal, da idade e da condição individual, da desordem ou doença ou da severidade da que está sendo tratada. Um médico, clínico ou veterinário técnico pode determinar facilmente a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso da desordem ou doença.

As propriedades de dosagem citadas acima são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando mamíferos vantajosos, por exemplo, camundongos, ratos, cachorros, macacos, ou órgãos e tecidos isolados e preparações destes. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, preferivelmente soluções aquosas, e *in vivo*, enteralmente, parenteralmente, vantajosamente intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de  $10^{-3}$  molar e  $10^{-9}$  molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da via de administração entre cerca de 0,1 a 500 mg/kg, preferivelmente entre 1 a 100 mg/kg.

As atividades de um composto de acordo com a presente invenção pode ser avaliada pelos seguintes métodos *in vitro* e *in vivo* descritos na técnica. Veja, Fieber, A *et al.* (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Amelio-

rates Angiotensin II–Induced Organ Damage,” *Circulation*, 111:3087-3094. A referência citada aqui está incorporada por referência na sua totalidade.

Em particular, as atividades inibitórias *in vitro* da aldosterona sintase podem ser determinadas pelo seguinte ensaio.

5           A linhagem celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R é obtida da American Type Culture Collection (Manassas, VA). Um suplemento de insulina/transferrina/selênio (ITS)-A (100x), DMEM/F-12, anti-  
10           tibiótico/antimicótico (100x), e soro fetal bovino (FCS) são adquiridos de Gibco (Grand Island, NY). Esferas de PVT anti-camundongo do ensaio de pro-  
ximidade de cintilação (SPA) e placas de 96 poços de NBS são obtidas de Amersham (Piscataway, NJ) e Corning (Acton, MA), respectivamente. Placas  
de cor preta uniforme de fundo chato de 96 poços foram adquiridas de Cos-  
15           tar (Corning, NY). Aldosterona e angiotensina (Ang II) são adquiridas de Sigma (St. Louis, MO). D-[1,2,6,7-<sup>3</sup>H(N)]aldosterona foi adquirida de PerkinEl-  
mer (Boston, MA). Nu-soro era um produto de BD Biosciences (Franklin La-  
kes, NJ). O sistema de regeneração de NADPH, dibenzilfluoresceína (DBF),  
e supersomes<sup>□</sup> de aromatase humana são obtidos de Gentest (Woburn, MA).

20           Para a medição *in vitro* da atividade da aldosterona, células de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R são semeadas em placas de 96 poços de NBS em uma densidade de 25.000 células/poço em 100 µl de um meio de cultivo contendo DMEM/F12 suplementado com 10% de FCS, 2,5% de Nu-soro, 1 µg ITS/ml, e antibiótico/antimicótico a 1x. O meio é tro-  
25           cado após cultivo por 3 dias a 37 °C sob uma atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>/95% de ar. No dia seguinte, as células são lavadas com 100 µl de DMEM/F12 e incubadas com 100 µl de meio de tratamento contendo 1 µM de Ang II e um composto em concentrações diferentes em poços em quadruplicata a 37 °C por 24 hr. No final da incubação, 50 µl de meio são retirados de cada poço para medição da produção de aldosterona por um RIA usando anticorpos  
30           monoclonais anti-aldosterona.

A medição da atividade da aldosterona também pode ser realizada usando um formato de placa de 96 poços. Cada amostra de teste é

incubada com 0,02  $\mu\text{Ci}$  de D-[1,2,6,7- $^3\text{H}$ (N)]aldosterona e 0,3  $\mu\text{g}$  de anticorpo anti-aldosterona em salina tamponada com fosfato (PBS) contendo 0,1% de Triton X-100, 0,1% de albumina sérica bovina, e 12% de glicerol em um volume total de 200  $\mu\text{l}$  em temperatura ambiente por 1 hr. esferas de PVT anti-camundongo de SPA (50  $\mu\text{l}$ ) são então adicionadas a cada poço e incubadas durante a noite em temperatura ambiente antes da contagem em um contador de placas Microbeta. A quantidade de aldosterona em cada amostra é calculada por comparar com uma curva padrão gerada usando quantidades conhecidas do hormônio.

10 As atividades inibitórias *in vivo* para a aldosterona sintase podem ser determinadas pelo seguinte ensaio.

Os compostos de teste (isto é, potenciais inibidores de aldosterona sintase) têm o perfil traçado *in vivo* em um modelo em ratos conscientes de hiperaldosteronismo agudo secundário. Ratos selvagens são instrumentados com cânulas arteriais e venosas alojadas cronicamente, as quais são exteriorizadas através de um sistema de corda (tether)/torniquete (swivel). Os ratos do ambulatório são alojados em gaiolas especializadas para permitir amostragem de sangue e administração de fármaco parenteral sem perturbar os animais. Angiotensina II é infundida continuamente intravenosamente em um nível suficiente para elevar a concentração plasmática de aldosterona (PAC) em ~200 vezes para 1 a 5 nM. Este aumento na PAC é mantido em um nível estável por pelo menos 8 a 9 horas. Os compostos de teste são administrados p.o. (através de alimentação oral) ou parenteralmente (através do cateter arterial) após uma hora de infusão com angiotensina II em um momento em que a PAC tinha aumentado para um nível estacionário. Amostras de sangue arterial são coletadas antes e em vários momentos (até 24 horas) após a administração do agente de teste para determinação tardia da PAC e da concentração do agente de teste. A partir destas medidas, vários parâmetros podem ser retirados, por exemplo, 1) início e duração da redução da PAC pelo agente de teste 2) parâmetros farmacocinéticos do agente de teste tais como meia-vida, depuração, volume de distribuição, e biodisponibilidade oral, 3) relações dose/ resposta à PAC, dose/ concentra-

ção do agente de teste, e concentração do agente de teste/ reposta à PAC e 4) potencias da dose e concentração e eficácia do agente de teste. Um composto de teste bem sucedido diminui a PAC de forma dependente da dose e do tempo no intervalo de doses entre cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg i.a. ou p.o.

As atividades inibitórias *in vitro* para CYP11B1 podem ser determinadas pelo seguinte ensaio.

A linhagem celular NCI-H295R foi isolada originalmente a partir de um carcinoma adrenocortical e foi caracterizada na literatura através da secreção estimulável de hormônios esteróides e da presente de enzimas essenciais para a esteroidogênese. Dessa forma, as células NCI-H295R têm Cyp11 B1 (11 p- hidroxilase esteróide). As células mostram a propriedade fisiológica de células adrenocorticais fetais humanas zonalmente indiferenciadas, entretanto, têm a capacidade de produzir hormônios esteróides que são formados nas três zonas fenotipicamente distinguíveis no córtex adrenal adulto.

As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EUA) são cultivadas em Meio Dulbecco's Modified Eagle'Ham F-12 (DME/F12), que foi suplementado com Soro Ulroser SF (Soprachem, Cergy-Saint- Christophe, França), insulina, transferrina, selenito (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, EUA) e antibióticos em frascos de cultura celular de 75 cm<sup>2</sup> a 37°C em uma atmosfera de 95% de ar- 5% de dióxido de carbono. As células são subsequentemente transferidas para formação de colônia em um frasco de incubação de 24 poços. Elas são cultivadas em meio DME/F12, que é suplementado agora com 0,1 % de soro bovino ao invés de Ultroser SF por 24 horas. O experimento é iniciado por cultivar as células em meio DME/F12 que é suplementado com 0,1% de albumina sérica bovina e composto de teste, na presença ou ausência de estimulantes celulares, por 72 horas. A substância de teste é adicionada em um intervalo de concentrações de 0,2 nanomolar até 20 milimolar. Estimulantes celulares que podem ser usados são angiotensina 11 (1D ou 100 nanomolar), íons de potássio (16 milimolar), forskolina (10 micromo-

lar) ou uma combinação de dois estimulantes.

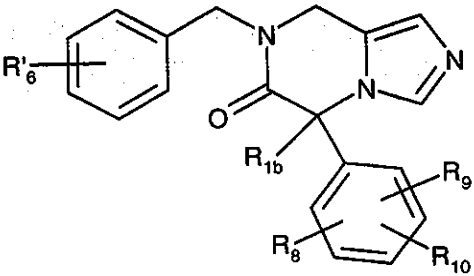
A excreção de aldosterona, cortisol, corticosterona e estradiol/estrona no meio de cultura pode ser detectada e quantificada por anticorpos monoclonais específicos disponíveis comercialmente em radioimuno-ensaaios de acordo com as instruções do fabricante.

5 A inibição da liberação de certos esteróides pode ser usada como uma medida da inibição respectiva da enzima pelos compostos de teste adicionados. A inibição dose-dependente da atividade enzimática por um composto é calculada por meio de um gráfico de inibição que é caracterizado por uma IC<sub>50</sub>.

10 Os valores de IC<sub>50</sub> para os compostos de teste ativos são confirmados por uma análise de regressão linear simples a fim de construir gráficos de inibição sem ponderação de dados. O gráfico de inibição é calculado por ajustar uma função logística de 4 parâmetros aos pontos de dados brutos usando o método dos mínimos quadrados. A equação da função logística de 4 parâmetros é calculada como segue:  $Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b)) + a$  onde: a = nível mínimo dos dados b = gradiente c = ICED d = nível máximo dos dados x = concentração de inibidor.

20 Os dados inibitórios dos compostos são descritos abaixo na Tabela 1.

Tabela 1

|  |          |           |    |                    |      |                       |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|----|--------------------|------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                     | Composto |           |    |                    |      | AS                    | 11B1                  |
| Nº                                                                                  | R'6      | R1b       | R8 | R9                 | R10  | IC <sub>50</sub> (nM) | % de inibição a 10 nM |
| 1                                                                                   | 4-Cl     | etila     | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 12                    | -                     |
| 2                                                                                   | H        | n-propila | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 4                     | -                     |

|   |               |            |   |                    |      |    |      |
|---|---------------|------------|---|--------------------|------|----|------|
| 3 | 3-<br>CH<br>3 | n-propila  | H | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 9  | -    |
| 4 | H             | etila      | H | 2-Cl               | 4-CN | 41 | -    |
| 5 | 4-F           | n-butila   | H | 2-OCH <sub>3</sub> | H    | 8  | -    |
| 6 | 4-F           | Isopentila | H | 2-Cl               | H    | 4  | -    |
| 7 | 4-F           | etila      | H | 2-F                | 4-CN | -  | 100% |
| 8 | 4-F           | etila      | H | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-Me | -  | 98%  |

### Abreviações

- DCM: diclorometano
- DIBAL: hidreto de diisobutilalumínio
- DMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina
- 5 DME: dimetoxietano
- DMF: *N,N*-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- ESI: ionização de eletrospray
- h: horas
- 10 HPLC: cromatografia líquida de alta pressão
- HRMS: espectrometria de massa de alta resolução
- IPA: álcool *iso*-propílico
- IR: espectroscopia de infra-vermelho
- LAH: hidreto de alumínio e lítio
- 15 LCMS: cromatografia líquida / espectrometria de massa
- LDA: diisopropilamida de lítio
- LHMDS: hexametildisilazida de lítio
- min: minutos
- MS: espectrometria de massa
- 20 NBS: *N*-bromosuccinimida
- NMR: ressonância nuclear magnética
- TBSCl: cloreto de *tert*-butildimetilsilil
- TFA: ácido trifluoroacético
- THF: tetraidrofurano

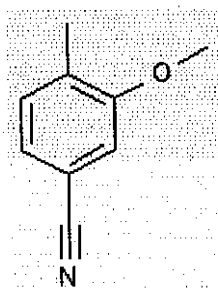
- TMEDA: tetrametiletilenodiamina  
 TBS: *tert*-butil dimetilsilil  
 TMSCl: cloreto de trimetilsilil  
 TLC: cromatografia de camada fina  
 5 Tr: tritila  
 TMEDA: tetrametiletilenodiamina

### Exemplos

- Os seguintes exemplos são pretendidos para ilustrar a invenção e não devem ser considerados como sendo limitações dela. As temperaturas  
 10 são dadas em graus centígrados. Se não for mencionado de outra maneira, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 15 mm Hg e 100 mm Hg (= 20 a 133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais iniciais é confirmada por métodos analíticos usuais, por exemplo, características de microanálise e espectros-  
 15 cópicas, por exemplo, MS, IR, NMR. As abreviaturas usadas são aquelas convencionais na técnica. Os compostos nos exemplos a seguir têm valores de IC<sub>50</sub> na faixa de cerca de 0,1nM a cerca de 1000 nM para aldosterona sintase.

### Exemplo 1.

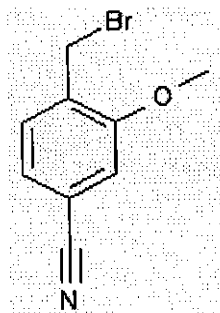
- 20 A. 3-Metoxi-4-metil-benzonitrila



- Uma solução de isocianato de clorosulfonila (4,1 mL, 46,5 mmol) em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionada por gotejamento a uma suspensão em re-  
 fluxo ácido 3-metoxi-4-metil-benzóico (7,5 g, 45 mmol) em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após a adição, a mistura vermelho escuro resultante foi refluxada por mais 45  
 25 min, e então resfriada para 0 °C. DMF (7,0 mL) foi adicionado, e a mistura re-  
 sultante foi agitada nesta temperatura por 30 min. A mistura reacional foi colo-

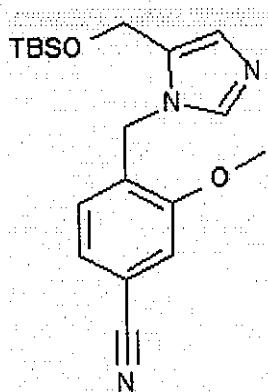
cada em gelo. A camada orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, solução salina saturada, e secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Após a concentração o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, e gerou o composto do título (6,1 g, rendimento de 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21-7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

B. 4-Bromometil-3-metoxi-benzonitrila



NBS (8,0 g, 44,9 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-metoxi-4-metil-benzonitrila (6,0 g, 40,8 mmol) e peróxido de benzoila (87 mg, 0,4 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (70 mL). A mistura resultante foi refluxada por 5 h. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por coluna de sílica, e produziu o composto do título como um sólido branco (8,0 g, rendimento de 87%).  $^1\text{H}$  NMR (400,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

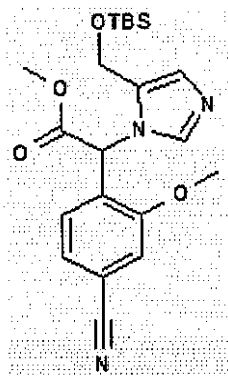
15 C. 4-[5-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-ilmetil]-3-metoxi-benzonitrila



4-Bromometil-3-metoxi-benzonitrila (4,9 g, 21,8 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-1-tritil-1H-imidazol (9 g, 19,8

mmol) em acetonitrila (150 mL) em temperatura ambiente. Após 20 h nesta temperatura, a mistura resultante foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em uma solução de dietilamina em MeOH (2%, v/v). A mistura resultante foi refluxada por 5 h. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). A solução foi lavada com água, NaHCO<sub>3</sub> (sat.), solução salina saturada, e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel e gerou o composto do título (3,8 g, 53%). MS (ESI) *m/z* 358,3 (M+H), <sup>1</sup>H NMR (400,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

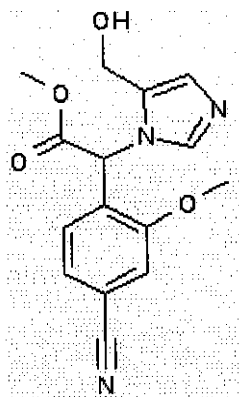
D. Éster metílico de ácido [5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-acético



Uma solução de LiHMDS (20,6 mL, 1 M in THF, 20,6 mmol) foi adicionada por gotejamento a uma solução agitada de 4-[5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-ilmetil]-3-metoxi-benzonitrila (3,7 g, 10,3 mmol) em 45 mL de THF seco a -78 °C. Após 1 h nesta temperatura, cianoformato de metila (0,9 mL, 11,4 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura reacional a -78 °C. A solução resultante foi agitada por 5 h nesta temperatura, e então lentamente aquecida para temperatura ambiente. A reação foi paralisada com NH<sub>4</sub>Cl (sat.) a 0 °C. A mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL x 4), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução salina saturada e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após a concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel e gerou o composto do título como um sólido branco (2,6 g, rendimento de 61%), MS (ESI) *m/z*

416,3 (M+H).

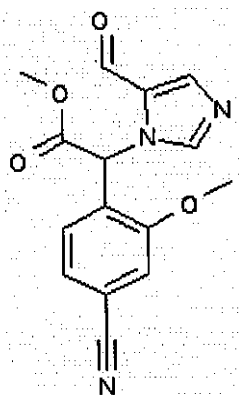
E. Éster metílico de ácido (4-ciano-2-metoxi-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acético



Ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado (1,42 g, 7,54 mmol) foi adicionado a uma solução de éster metílico de ácido [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-acético (2,4 g, 5,8 mmol) em MeOH (40 mL) em temperatura ambiente. Após agitar durante a noite, a solução resultante foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. NaHCO<sub>3</sub> (sat.) foi adicionado para basificar. A fase orgânica foi separada e a

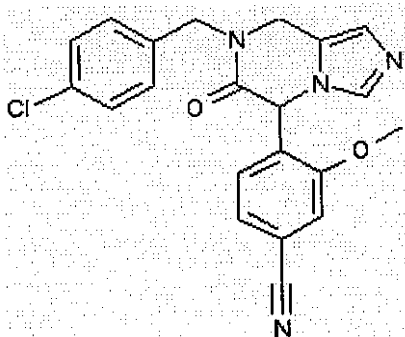
camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL x 4). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada, e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração e concentração, o composto do título como um sólido amarelo (1,6 g) foi obtido para a próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 302,3 (M+H).

F. Éster metílico de ácido (4-ciano-2-metoxi-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acético



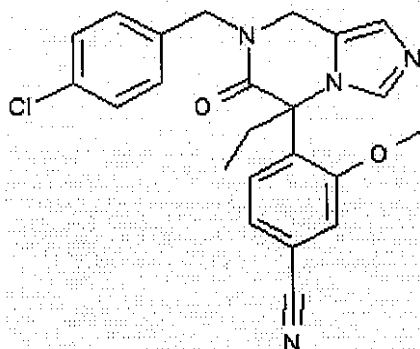
MnO<sub>2</sub> (5,7 g, 55,8 mmol) foi adicionado a uma solução de éster metílico de ácido (4-ciano-2-metoxi-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acético (1,4 g, 4,65 mmol, da etapa acima) em 1,4-dioxano (50 mL, seco) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi refluxada por 5 h, e então resfriada para temperatura ambiente. Após filtração e concentração, o resíduo foi filtrado através de um bloco de sílica gel e gerou o composto do título (1,18 g, rendimento de 85%).

G. 4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-3-metoxi-benzonitrila



4-Cl-Benzilamina (0,56 mL, 4,5 mmol) foi adicionada a uma solução de éster metílico de ácido (4-Ciano-2-metoxi-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acético (0,9 g, 3,0 mmol) em 1,2-dicloroetano a 0 °C. Após 10 min nesta temperatura, Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,91 g, 9,0 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 45 °C, NaHCO<sub>3</sub> (sat.) foi colocado na mistura reacional. A camada orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila três vezes. Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada, e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel e gerou 4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-3-metoxi-benzonitrila (0,76 g, rendimento de 86%). MS (ESI) *m/z* 393,0 (M+H), <sup>1</sup>H NMR (400,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,27 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), <sup>13</sup>C NMR (100,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,3, 157,0, 134,5, 134,2, 134,0, 131,2, 130,1, 130,0 (2C), 129,1 (2C), 125,2, 122,9, 121,2, 118,0, 114,7, 114,6, 57,4, 56,2, 50,4, 42,5, 21,2, 14,2.

H. 4-[7-(4-Cloro-benzil)-5-etil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-3-metoxi-benzonitrila

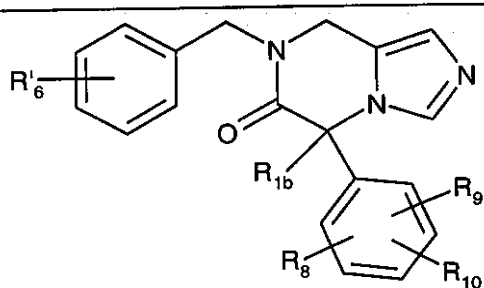


Uma solução de LiHMDS (2,3 mL, 1 M em THF) foi adicionada por gotejamento a uma solução agitada de 4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-3-metoxi-benzonitrila (300 mg, 0,763 mmol) em THF anidro (8 mL) a -78 °C. Após 1 h nesta temperatura, Etl (603 mg, 309  $\mu$ l, 3,82 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 4 h a -78 °C, e então deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. Solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada foi adicionada, e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL x 3). Os extratos combinados foram lavados com solução salina saturada e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração e concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel e gerou o composto do título (237 mg, rendimento de 74%). Os enantiômeros foram resolvidos por HPLC quiral (coluna ChiralPak AD, 60 %, i-PrOH-hexanos, v/v). <sup>1</sup>H NMR (400,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,71 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,71-2,64 (s, 1H), 2,42-2,37 (s, 1H), 0,70-0,67 (m, 3H).

20 Exemplo 2

Os compostos Tabela 2 abaixo podem ser feitos pelos métodos similares descritos aqui.

Tabela 2. Resumo dos compostos



| Composto |                   |                                   |    |                    |      |       |               |
|----------|-------------------|-----------------------------------|----|--------------------|------|-------|---------------|
| Nº       | R'6               | R1b                               | R8 | R9                 | R10  | MW    | MS<br>(M + H) |
|          | 4-Cl              | n-propila                         | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 434,9 | 435,2         |
|          | 4-Cl              | n-butila                          | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 449,0 | 449,2         |
|          | H                 | H                                 | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 358,4 | 359,2         |
|          | H                 | etila                             | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 386,5 | 387           |
|          | H                 | n-propila                         | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 400,5 | 401,2         |
|          | 4-F               | etila                             | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 404,5 | 405           |
|          | 4-F               | 2-Metil-2-propenila               | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 430,5 | 431,2         |
|          | 3-CH <sub>3</sub> | H                                 | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 372,4 | 373,2         |
|          | 3-CH <sub>3</sub> | n-propila                         | H  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 414,5 | 415,2         |
|          | H                 | H                                 | H  | 2-F                | 4-CN | 346,1 | 347           |
|          | 4-F               | etila                             | H  | 2-F                | 4-CN | 392,4 | 393,2         |
|          | 4-F               | n-propila                         | H  | 2-F                | 4-CN | 406,4 | 407,1         |
|          | 4-F               | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H  | 2-F                | 4-CN | 408,4 | 409           |
|          | 4-F               | alila                             | H  | 2-F                | 4-CN | 386,4 | 387           |
|          | 3-F               | H                                 | H  | 2-F                | 4-CN | 364,4 | 365,1         |
|          | 3-F               | n-propila                         | H  | 2-F                | 4-CN | 406,4 | 407,0         |
|          | 3-F               | Isobutila                         | H  | 2-F                | 4-CN | 420,5 | 421,2         |
|          | H                 | H                                 | H  | 2-Cl               | 4-CN | 362,8 | 363           |
|          | H                 | etila                             | H  | 2-Cl               | 4-CN | 390,9 | 391           |
|          | 4-F               | H                                 | H  | 2-Cl               | 4-F  | 373,8 | 374           |
|          | 4-F               | n-propila                         | H  | 2-Cl               | 4-F  | 415,9 | 416           |
|          | 4-F               | n-propila                         | H  | 2-Cl               | H    | 397,9 | 398           |

|  |      |           |   |                    |      |       |       |
|--|------|-----------|---|--------------------|------|-------|-------|
|  | 4-F  | H         | H | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-CN | 376,4 | 377,1 |
|  | H    | etila     | H | H                  | 4-CN | 356,4 | 357   |
|  | 4-F  | etila     | H | H                  | 4-CN | 374,2 | 375   |
|  | 4-F  | n-propila | H | H                  | 4-CN | 388,2 | 389   |
|  | 4-F  | alila     | H | H                  | 4-CN | 386,4 | 387   |
|  | H    | n-propila | H | 2-Cl               | H    | 379,9 | 380,3 |
|  | 4-F  | n-propila | H | 2-Cl               | H    | 397,9 | 398   |
|  | 4-Cl | etila     | H | 2-OCH <sub>3</sub> | H    | 395,9 | 396,1 |
|  | 4-F  | n-butila  | H | 2-OCH <sub>3</sub> | H    | 407,2 | 408   |
|  | H    | etila     | H | 2-Cl               | H    | 365,9 | 366,3 |
|  | H    | H         | H | 2-Cl               | H    | 337,8 | 338,2 |
|  | 4-F  | H         | H | 2-F                | H    | 339,4 | 340   |

(*R*) e (*S*)- 4-[5-Alil-7-(4-fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrila.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de IPA-hexanos (50%, v/v) para gerar o enantiômero A (*t<sub>r</sub>* = 11,5 min) e o enantiômero B (*t<sub>r</sub>* = 13,4 min). <sup>19</sup>F NMR (376,6 MHz) δ - 112,18.

(*R*) e (*S*)- 4-[7-(4-Fluoro-benzil)-6-oxo-5-propil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrila.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AS com uma fase móvel de IPA-hexanos (25:75, v/v) para gerar os enantiômeros. <sup>19</sup>F NMR (376,6 MHz) δ - 112,15.

(*R*) e (*S*)- 4-[5-Etil-7-(4-fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrila.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de IPA-hexanos (60:40, v/v) para gerar os enantiômeros. <sup>19</sup>F NMR (376,6 MHz) δ - 112,14.

(*R*) e (*S*)- 4-(7-Benzil-5-etil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrila.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de IPA-hexanos (40:60, v/v) para gerar o enantiômero A ( $t_r$  = 12,1 min) e o enantiômero B ( $t_r$  = 14,6 min).

- 5 (R) e (S)- 5-(2-Cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-5-propil-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AS com uma fase móvel de IPA-hexanos (30:70, v/v) para gerar o enantiômero A ( $t_r$  = 9,3 min) e o enantiô-  
 10 mero B ( $t_r$  = 12,5 min).  $^1\text{H}$  NMR (400,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85-7,80 (m, 2H), 7,54-7,36 (m, 6H), 7,13-7,08 (m, 2H), 4,96 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,65 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,02-0,93 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376,6 MHz)  $\delta$  -112,37.

- 15 (R) e (S)- 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AD com uma fase móvel de IPA-hexanos (50:50, v/v) para gerar os enantiômeros.  $^{19}\text{F}$  NMR (376,6 MHz)  $\delta$  -106,14; -112,57.

- 20 (R) e (S)- 4-[5-Etil-7-(4-fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-3-fluoro-benzonitrila.

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AS com uma fase móvel de IPA-hexanos (40:60, v/v) para gerar os enantiômeros.  $^1\text{H}$  NMR (400,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (t,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,36-7,13 (m, 3H),  
 25 7,01 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 0,62 (t,  $J$  = 8,00 Hz, 3H).

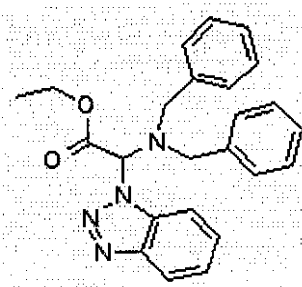
- (R) e (S)- 3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-benzil)-6-oxo-5-propil-5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrila.

- 30 A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak AS com uma fase móvel de IPA-hexanos (40:60, v/v) para gerar os enantiômeros.  $^1\text{H}$  NMR (400,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (t,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,36-7,13 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 0,62 (t,  $J$  = 8,00 Hz, 3H).

Cl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,80 (t,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,85 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H), 4,69 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H), 0,97-0,89 (m, 4H).

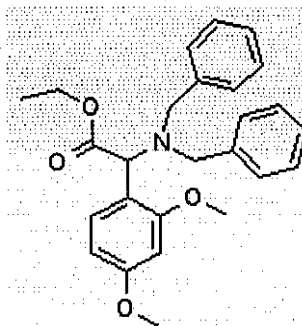
### 5 Exemplo 3

#### A. Éster etílico de ácido benzotriazol-1-il-dibenzilamino-acético



Uma solução de glicilato de etila (50% p em tolueno, 47 mL, 0,25 mol) em tolueno (150 mL) foi aquecida para 65°C por 1 h, a qual benzotriazol (29,78 g, 0,25 mol) foi adicionado, seguido por dibenzilamina (48,35 mL, 0,25 mol) e a mistura foi agitada por 4 h a 65°C. MgSO<sub>4</sub> foi adicionado, e então filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para gerar éster etílico de ácido benzotriazol-1-il-dibenzilamino-acético como um óleo laranja, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional; MS (ESI)  $m/z$  314,2.

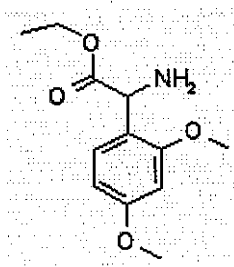
#### B. Éster etílico de ácido dibenzilamino-(2,4-dimetoxifenil)-acético



A uma solução de éster etílico de ácido benzotriazol-1-il-dibenzilamino-acético (10 g, 24,8 mmol) em THF (150 mL) a 0°C cloreto de alumínio foi adicionado (9,98 g, 74,9 mmol). Após agitar por 1 h a 0°C, 1,3-dimetoxibenzeno (3,23 mL, 24,8 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi refluxada por 4 h, e então resfriada para 0°C, Paralisação cuidadosa com

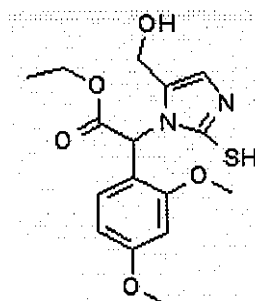
bicarbonato de sódio aquoso saturado foi seguida por ajuste do pH para 12 com hidróxido de sódio aquoso a 1M. A mistura foi extraída com diclorometano e a fase orgânica combinada foi lavada com água, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel gerou éster etílico de ácido dibenzilamino-(2,4-dimetoxifenil)-acético; MS (ESI)  $m/z$  420,3 (M+H).

C. Éster etílico de ácido amino-(2,4-dimetoxi-fenil)-acético



Éster etílico de ácido dibenzilamino-(2,4-dimetoxifenil)-acético (4,51 g, 10,76 mmol) e hidróxido de paládio sobre carvão (20% p, Pd, 0,45 g) foram colocados em etanol (50 mL). O frasco foi preenchido com fluxo de hidrogênio e a mistura foi agitada sob a pressão do balão por 24 h, imediatamente após o catalisador foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado combinado foi concentrado *in vacuo*. Purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano-metanol, 19:1) gerou éster etílico de ácido amino-(2,4-dimetoxi-fenil)-acético; MS (ESI)  $m/z$  223,2, 240,2 (M+H).

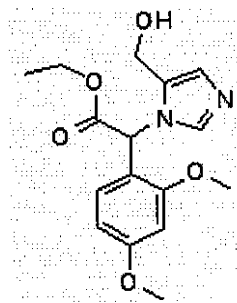
D. Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-2-mercaptoimidazol-1-il)-acético



Éster etílico de ácido amino-(2,4-dimetoxi-fenil)-acético (2,18 g, 9,12 mmol), tiocianato de potássio (1,32 g, 13,58 mmol), diidroxiacetona (1,23 g, 13,65 mmol) e ácido acético (1,05 mL, 18,18 mmol) em acetonitrila

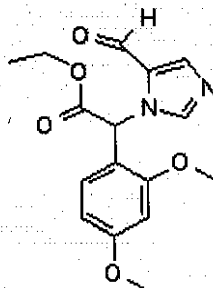
(98 mL) e água (0,2 mL) foram agitados a 50°C por 1 h, imediatamente após a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo por cromatografia em sílica gel (diclorometano-metanol, 24:1) gerou éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-2-mercapto-imidazol-1-il)-acético; MS (ESI)  $m/z$  353,2 (M+H).

E. Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acético



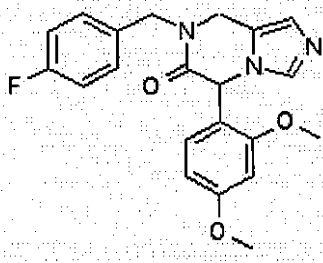
A uma mistura de éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-2-mercapto-imidazol-1-il)-acético (0,450 g, 1,27 mmol), ácido nítrico (0,5 mL) e água (1,4 mL) a 0°C foi adicionado nitrito de sódio (0,302 g, 4,37 mmol). Após agitar por 30 min a 0°C, carbonato de potássio em excesso foi adicionado. A mistura foi então colocada em acetato de etila, os sólidos foram filtrados e lavados com acetato de etila e o filtrado e lavagens combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo* para gerar éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acético, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional; MS (ESI)  $m/z$  321,2 (M+H).

F. Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acético



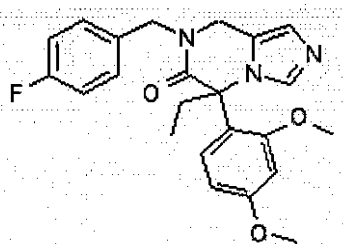
Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acético (0,190 g, 0,594 mmol) e periodinano de Dess-Martin (0,252 g, 0,594 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1 mL). A mistura foi agitada por 45 min, paralisada com tiosulfato de sódio aquoso a 5% e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio aquoso a 5% e bicarbonato de sódio aquoso, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acético bruto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional; MS (ESI)  $m/z$  223,2, 319,2 (M+H).

- 10 G. 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



- 15 Éster etílico de ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acético (0,300 g, 0,943 mmol), 4-fluorobenzilamina (0,14 mL, 1,226 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,599 g, 2,83 mmol) foram colocados em dicloroetano e a mistura foi aquecida para 50°C. Após agitar durante a noite, a mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (diclorometano-acetona, 7:3) para gerar 5-
- 20 (2,4-dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona; MS (ESI)  $m/z$  382,1 (M+H).

- H. 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-etil-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



5-(2,4-dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,218 g, 0,570 mmol) foi seca azeotropicamente com tolueno, e então dissolvida em THF (3 mL) e resfriada para  $-78^{\circ}\text{C}$ . LHMDs (1,0 M em hexanos, 1,71 mL, 1,71 mmol) foi adicionada e a solução foi agitada por 1 hr, imediatamente após iodeto de etila foi adicionado (0,23 mL, 2,86 mmol). A mistura foi deixada aquecer gradualmente para r.t. durante a noite, paralisada com ácido acético aquoso a 10% e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar um resíduo que foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (diclorometano-acetona, 7:3) para gerar o sal de acetato de 5-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-etil-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona; MS (ESI)  $m/z$  410,0 (M+H).

I. (*R*) e (*S*)- 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-etil-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de 7:3 hexano-IPA para gerar os enantiômeros.

Os seguintes compostos foram resolvidos na mesma forma:

(*R*) e (*S*)- 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de 65:35 hexano-IPA para gerar os enantiômeros.

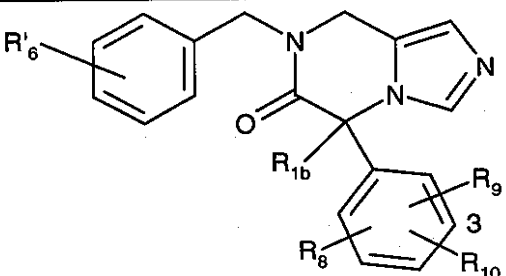
(*R*) e (*S*)- 5-(2-Metoxi-4-metil-fenil)-5-etil-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-diidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

A resolução dos enantiômeros do composto do título é obtida por HPLC quiral usando a coluna ChiralPak IA com uma fase móvel de 3:2 he-

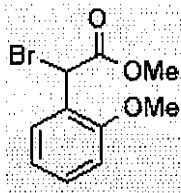
xano-IPA para gerar os enantiômeros.

Os compostos de fórmula (Z) na Tabela 3 foram preparados de forma semelhante.

Tabela 3.

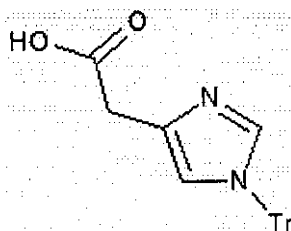
|  |     |     |    |        |        |        |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|--------|--------|--------|------------|
| Composto                                                                          |     |     |    |        |        |        |            |
| Nº                                                                                | R'6 | R1b | R8 | R9     | R10    | MW     | MS (M + H) |
| 1                                                                                 | 4-F | H   | H  | 2-OCH3 | 4-OCH3 | 381,41 | 382        |
| 2                                                                                 | 4-F | Et  | H  | 2-OCH3 | 4-OCH3 | 409,46 | 410        |
| 3                                                                                 | 4-F | H   | H  | 2-OCH3 | 4-CH3  | 365,41 | 366        |
| 4                                                                                 | 4-F | Et  | H  | 2-OCH3 | 4-CH3  | 393,47 | 394        |

5 Éster metílico de ácido bromo-(2-metoxifenil)acético (cas # 99552-78-0)



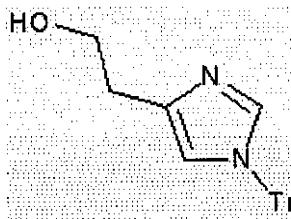
- O éster metílico de ácido (2-metoxifenil)acético (20,0 g, 111 mmol) é dissolvido em tetracloreto de carbono (250 mL) junto com NBS (29,6 g, 166,5 mmol) e refluxado por 4,5 h. A solução foi então deixada resfriar para temperatura ambiente e é filtrada. O filtrado é evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna rápida (10% EtOAc/hexanos) para gerar éster metílico de ácido bromo-(2-metoxifenil)acético como um óleo amarelo. MS (ESI)  $m/z$  259,1, 261,1 (M+H).

Ácido (1-tritil-1H-imidazol-4-il)acético (cas # 168632-03-9)



Cloreto de tritila (51 g, 0,18 mol) é adicionado a uma suspensão de hidrocloreto de ácido (1*H*-imidazol-4-il)acético (25 g, 0,15 mol) em piridina (500 mL, 0,3 M). isto é agitado em temperatura ambiente por 16 h, no final do que MeOH (150 mL) é adicionado. Esta solução é agitada em temperatura ambiente por 1 h. Os solventes são evaporados e o resíduo é colocado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com solução de ácido cítrico a 1M (2X) e solução salina saturada. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada para gerar um resíduo pegajoso que quando colocado em éter dietético e evaporado gerou o produto como um sólido branco que é usado sem purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 368,9 (M+H) (procedimento adaptado de *J, Org, Chem*, 1993, 58, 4606, também preparado em WO2003013526).

2-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanol (cas # 127607-62-9)



Ácido (1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)acético (65 g, 0,17 mol) é suspenso em THF (400 mL) e resfriado para 0°C. A isto uma solução de BH<sub>3</sub>·THF (350 mL, 1,0 M). A solução clara obtida é agitada a 0°C por 30 min antes de aquecer a temperatura ambiente até LCMS indica o final da reação. A solução é resfriada novamente para 0°C e paralisada cuidadosamente com água (250 mL). A solução resultante é diluída com EtOAc (300 mL) e transferida para um funil de separação e a camada aquosa é extraída com EtOAc. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada para gerar um resíduo pegajoso que é colocado etanolamina (800 mL) e aquecida para 90°C por 2 h. A reação é transferida para um funil de separação, diluída com EtOAc (1 L) e lavada com água (3 X 600 mL). A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

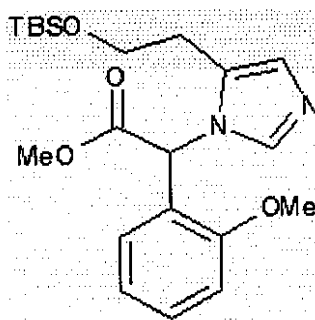
anidro e evaporado para gerar 2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-etanol como um sólido branco que é usado sem purificação adicional, MS (ESI)  $m/z$  354,8 (M+H) (preparado pelo método alternativo em *J, Med, Chem*, 1996, 39(19), 3806).

- 5 4-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)etil]-1-tritil-1*H*-imidazol.



- 2-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanol (20 g, 56,5 mmol) é dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL). A isto é adicionado imidazol (11,5 g, 169 mmol) e *tert*-butildimetilsililcloreto (10,2 g, 67,8 mmol). A solução é agitada em temperatura ambiente até que LCMS indicou a reação está completa. A solução é dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica é lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e solução salina saturada. A fase orgânica é seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada para dar um óleo que é purificado através de cromatografia rápida em coluna (EtOAc/hexanos 3:7) para gerar 4-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-1-tritil-1*H*-imidazol como um sólido branco.
- 10
- 15 MS (ESI)  $m/z$  469,3 (M+H).

Éster metílico de ácido {5-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético

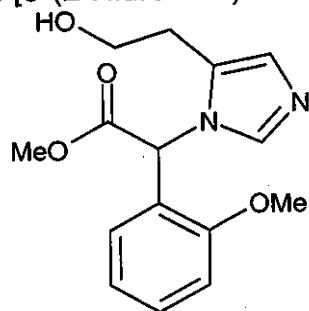


- 4-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)etil]-1-tritil-1*H*-imidazol (6,41 g, 13,7 mmol) e éster metílico de ácido bromo-(2-metoxi-fenil)acético (5,32 g, 20,5 mmol) são dissolvidos em MeCN (40 mL) e agitado em temperatura ambiente por 24 h. Então MeOH (70 mL) e Et<sub>2</sub>NH (7 mL) são adicionados e
- 20

a solução é aquecida para 70°C por 2 h. A solução é evaporada até secar e o resíduo purificado através de cromatografia rápida em coluna (30%-100% EtOAc/hexanos) para gerar éster metílico de ácido {5-[2-(tert-Butildimetilsilanilo)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético como um óleo,

5 MS (ESI)  $m/z$  405,1 (M+H).

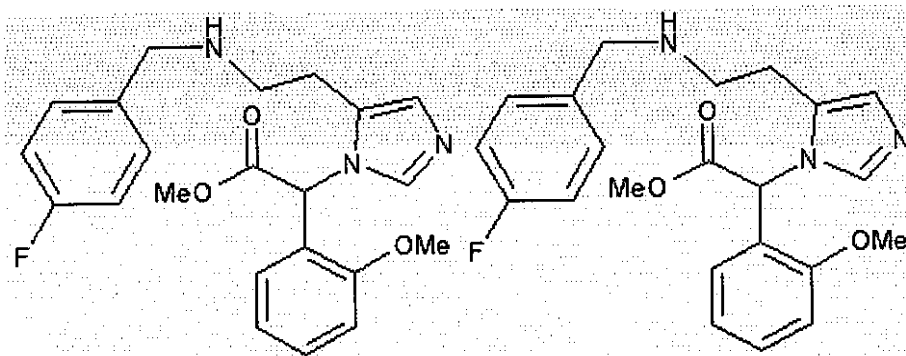
Éster metílico de ácido [5-(2-Hidroxi)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético



Éster metílico de ácido

{5-[2-(tert-Butildimetilsilanilo)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)-acético (3,88 g, 9,59 mmol) em THF (20 mL) é resfriado para 0°C antes de uma solução de HCl em 1,4-dioxano (12 mL, 4,0 M, 48 mmol) é adicionado. Após 45 min a solução é dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporado para dar o álcool bruto, éster metílico de ácido [5-(2-Hidroxi)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético que é usado sem purificação adicional. MS (ESI)  $m/z$  291,1 (M+H).

15 Éster metílico de ácido

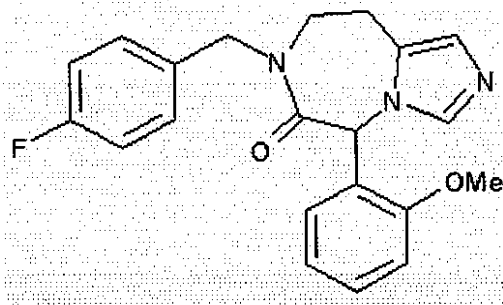


{5-[2-(4-Fluorobenzilamino)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético

O éster metílico de ácido [5-(2-Hidroxi)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético bruto (1,90 g, 6,54 mmol) é dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) e agitado a 0°C antes de Et<sub>3</sub>N (1,8 mL, 13,1 mmol) e cloreto de metanossul-

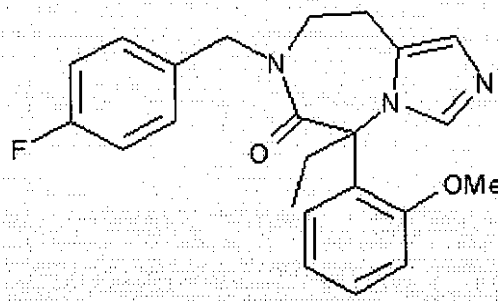
fonil (0,6 mL, 7,85 mmol) são adicionados. Após 0,5 h a solução é dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada para gerar o éster metílico de ácido [5-(2-Metanossulfonilo-  
 5 etil)-imidazol-1-il]-(2-metoxifenil)-acético que é usado sem purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 369,1 (M+H).

Uma mistura de éster metílico de ácido [5-(2-Metanossulfonilo-  
 etil)-imidazol-1-il]-(2-metoxifenil)-acético (6,54 mmol), 4-fluorobenzilamina (2,2 mL, 19,6 mmol), NaI (1,96 g, 13,1 mmol), e DMF é aquecida para 70 °C. Após 1,5 h a mistura é dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A  
 10 camada orgânica é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada. O resíduo é separado através de cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, 0 a 10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para gerar éster metílico de ácido {5-[2-(4-Fluorobenzilamino)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético como um óleo. MS (ESI) *m/z* 398,1 (M+H).  
 6-(4-Fluorobenzil)-4-(2-metoxifenil)-7,8-diidro-6*H*-2,3a,6-triaza-azulen-5-ona



15 Uma solução de trimetil alumínio em hexanos (3,2 mL, 2,0 M) é adicionado por gotejamento a uma solução pré-resfriada (0 °C) de éster metílico de ácido {5-[2-(4-Fluorobenzilamino)etil]-imidazol-1-il}-(2-metoxifenil)acético (0,510 g, 1,28 mmol) e THF (20 mL). O banho gelado é então removido e a solução aquecida para 75 °C. Após 17 h a solução é deixada  
 20 resfriar em temperatura ambiente e então é adicionada lentamente a uma solução resfriada (0 °C) contendo MeOH (20 mL). A pasta é deixada aquecer para temperatura ambiente e EtOAc (25 mL) é adicionada e a mistura concentrada. O resíduo é então dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada. O resíduo é  
 25 separado por cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, 0-4% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para gerar 6-(4-Fluorobenzil)-4-(2-metoxifenil)-7,8-diidro-6*H*-2,3a,6-triaza-azulen-5-ona

como um sólido branco. MS (ESI)  $m/z$  366,1 (M+H).



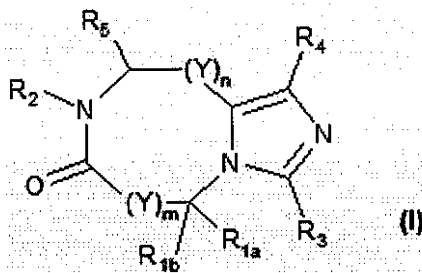
4-Etil-6-(4-fluorobenzil)-4-(2-metoxifenil)-7,8-diidro-6H-2,3a,6-triaza-azulen-5-ona

Uma solução de THF de LiHMDS (0,35 mL, 1,0 M) é adicionada a uma solução pré-resfriada (-45 °C) de 6-(4-Fluorobenzil)-4-(2-metoxifenil)-7,8-diidro-6H-2,3a,6-triaza-azulen-5-ona (0,063 g, 0,172 mmol) e THF (2 mL). Após 10 min iodeto de metila (0,14 mL, 1,72 mmol) é adicionado. A temperatura da solução é ajustada para -20 °C e mantida nesta temperatura por 2 h. O banho gelado é então deixado terminar e a solução é agitada em temperatura ambiente por 3 h adicionais. A solução é então diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. A camada orgânica é seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada. O resíduo é separado por cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, 1-5% MeOH, /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para gerar 4-Etil-6-(4-fluorobenzil)-4-(2-metoxifenil)-7,8-diidro-6H-2,3a,6-triaza-azulen-5-ona como um sólido branco. MS (ESI)  $m/z$  394,1 (M+H).

Outras modalidades serão evidentes para aqueles versados na técnica. Deve ser compreendido que a descrição detalhada anterior é fornecida apenas para esclarecimento e é meramente exemplar. O espírito e escopo da presente invenção não são limitados pelos exemplos acima, mas são abrangidos pelas seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que

Y é -CRR'- no qual

5 R e R' são independentemente hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)- ou heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

R<sub>1a</sub> é arila, arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) - ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

10 R<sub>1b</sub> é nitrogênio, alquila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-, arila ou heteroarila;

R<sub>2</sub> é R<sub>6</sub>-(CHR<sub>7</sub>)<sub>p</sub>- no qual

15 R<sub>6</sub> é alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquila, arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alquila, trifluorometila, halogênio, hidróxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

R<sub>7</sub> é hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila, heteroarila, ou arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

20 p é zero ou um número inteiro de 1 a 4;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são independentemente hidrogênio, halogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila ou heteroarila;

R<sub>4</sub>-C pode ser substituído por nitrogênio;

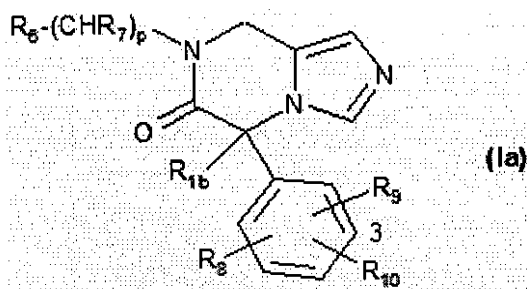
25 R<sub>5</sub> é hidrogênio, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arila, heteroarila, arilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)- ou heteroarilalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-;

m e n são independentemente 0 ou 1 desde que a soma de m e

n não seja 2; ou

um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; ou um isômero óptico dos dos mesmos; ou uma mistura de isômeros ópticos.

## 2. Composto de fórmula (Ia)



5 em que

$R_{1b}$  é hidrogênio, alquila ( $C_2-C_7$ ), ou arilalquila ( $C_1-C_7$ )-;

$R_6$  é arila ou heteroarila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila ( $C_1-C_7$ ), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi ( $C_1-C_7$ ), nitro, ciano, carbóxi, tio, ou amino;

10

$R_7$  é hidrogênio ou alquila ( $C_1-C_7$ );

$p$  é zero ou 1 ou 2;

15

$R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila ( $C_1-C_7$ ), cicloalquila, amino, ( $C_1-C_7$ ) alcóxi, alquil ( $C_1-C_7$ )-S-, carbóxi,  $(R_{11})(R_{12})NC(O)-$ ,  $R_{13}-SO_2-$ , arila, arilóxi, aril-S-, ou heterociclila, em que  $R_{11}$  e  $R_{12}$  são independentemente hidrogênio, alquila ( $C_1-C_7$ ), arila, heteroarila ou arilalquila ( $C_1-C_7$ )-, e  $R_{13}$  é hidrogênio, ( $C_1-C_7$ ) alquila, arila, heteroarila, arilalquila ( $C_1-C_7$ )-, heteroarilalquila ( $C_1-C_7$ )-, alcóxi ( $C_1-C_7$ ), arilóxi, cicloalquila ou heterociclila; ou

20

um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; ou um isômero óptico dos mesmos; ou uma mistura de isômeros ópticos.

25

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que  $R_{1b}$  é alquila ( $C_2-C_7$ );  $R_6$  é arila ( $C_6-C_{10}$ ) ou heteroarila com 6 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados entre alquila ( $C_1-C_7$ ), trifluorometila, halogênio, hidróxi, alcóxi ( $C_1-C_7$ ), ciano, ou tio;  $R_7$  é hidrogênio;  $p$  é 1;  $R_8$  é hidrogênio;  $R_9$  e  $R_{10}$  são indepen-

dentemente hidrogênio, halogênio, ciano, trifluorometila, metila, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcóxi; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; ou um isômero óptico dos mesmos; ou uma mistura de isômeros ópticos.

5           4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R<sub>9</sub> está localizado na posição 2 e R<sub>10</sub> está localizado na posição 4.

          5. Método de inibir a atividade de aldosterona sintase em um indivíduo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

10           6. Método de tratar um distúrbio ou uma doença mediada pela aldosterona sintase em um indivíduo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

          7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o distúrbio ou doença em um indivíduo é caracterizada por uma atividade anormal ou expressão/nível anormal de aldosterona sintase.

          8. Método de acordo com a reivindicação 6, em que um distúrbio ou uma doença selecionada entre hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome do X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocárdico, doenças cardíacas coronarianas, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelamento após hipertensão e disfunção endotelial.

25           9. Método de inibir a atividade de CYP11B1 em um indivíduo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

          10. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o distúrbio ou doença em um indivíduo é caracterizada por uma atividade anormal ou expressão/nível anormal de CYP11B1.

30           11. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o distúrbio ou a doença selecionada entre síndrome de Cushing, nível excessivo de CYP11B1, a síndrome de ACTH ectópica, alteração na massa adrenocortical, doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) associada

ao complexo de Carney (CNC), anorexia nervosa, envenenamento alcoólico crônico, síndrome de abstinência de nicotina ou cocaína, síndrome do estresse pós-traumático, o dano cognitivo após um acidente vascular cerebral e excesso de mineralocorticóide induzido por cortisol.

5                   12. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

10                   13. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, e um ou mais agentes terapeuticamente ativos selecionados entre (i) inibidor de HMG-Co-A redutase ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; (ii) antagonista do receptor da angiotensina II ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (iii) um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACE) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (iv) um  
15                   bloqueador do canal de cálcio (CCB) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (v) um inibidor duplo de enzima conversora de angiotensina /endopeptidase neutra (ACE/NEP) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (vi) antagonista de endotelina ou um ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (vii) inibidor de renina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (viii) diurético ou um sal farmaceuticamente acei-  
20                   tável do mesmo; (ix) um mimético de ApoA-I; (x) um agente antidiabético; (xi) um agente redutor de obesidade; (xii) um bloqueador do receptor de aldosterona; (xiii) um bloqueador do receptor de endotelina; e (xiv) um inibidor de CETP.

25                   14. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, para uso como um medicamento.

15. Composto da fórmula Ia de acordo com a reivindicação 2, para uso como um medicamento.

30                   16. Uso de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada pela aldosterona sintase em um indivíduo.

17. Uso de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade anormal ou pela expressão/ nível anormal de aldosterona sintase.

5 18. Uso de um composto da fórmula Ia como definido na reivindicação 2, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada pela aldosterona sintase.

10 19. Uso de um composto da fórmula Ia como definido na reivindicação 2, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade anormal da aldosterona sintase.

15 20. Uso de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 12 ou 13, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada pela aldosterona sintase.

20 21. Uso de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 12 ou 13, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade ou expressão/nível anormal da aldosterona sintase.

22. Uso de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada por CYP11B1.

25 23. Uso de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade ou expressão/nível anormal de CYP11B1.

30 24. Uso de um composto da fórmula Ia como definido na reivindicação 2, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada por CYP11B1.

25. Uso de um composto da fórmula Ia como definido na reivindicação 2, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tra-

tamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade anormal de CYP11B1.

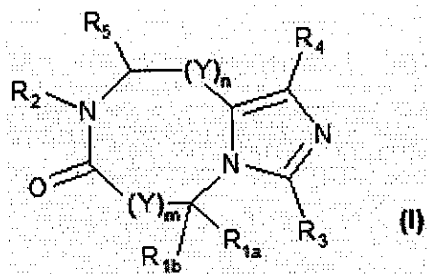
26. Uso de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 12 ou 13, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo mediada por CYP11B1.
- 5

27. Uso de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 12 ou 13, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou doença em um indivíduo caracterizada por uma atividade ou expressão/nível anormal de CYP11B1.

## RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE E/OU 11 BETA-HIDROLASE".

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula I:



- 5 O dito composto é inibidor de CYP11B2 e/ou CYP11B1, e dessa forma pode ser empregado para o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por CYP11B2 e/ou CYP11B1.