



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 978**

51 Int. Cl.:
C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763351 .1**
96 Fecha de presentación : **30.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1885724**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54 Título: **Compuestos espiro heterocíclicos como inhibidores de sintasa aldosterona.**

30 Prioridad: **31.05.2005 CH 92305/05**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2010

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Tschinke, Vincenzo;**
Mah, Robert;
Schumacher, Christoph;
Herold, Peter;
Marti, Christiane;
Quirnbach, Michael;
Stojanovic, Aleksandar y
Jotterand, Nathalie

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

COMPUESTOS ESPIRO HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE SINTASA ALDOSTERONA

DESCRIPCIÓN

5 CAMPO DE LA INVENCION

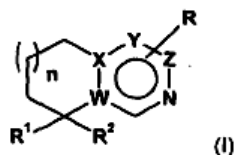
La invención se relaciona con nuevos heterociclos, con procesos para preparar los compuestos de acuerdo con la invención, con productos farmacéuticos que los comprenden, y con su uso como ingredientes farmacéuticos activos, en particular como inhibidores de sintasa aldosterona.

TÉCNICA ANTECEDENTE

10 Los compuestos heterocíclicos para el tratamiento de afecciones mediadas por aldosterona se conocen de la WO 2004/014914 y WO 2004/046145.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención primero proporciona los compuestos de la fórmula general



15 en los que

W es C o, si Z es un enlace y X es Q W es alternativamente N;

X es C o, si Z es un enlace, X es alternativamente N;

Y es C o, si Z es C, Y es alternativamente N;

Z es C o un enlace;

20 el anillo que contiene Y es insaturado al máximo;

R es hidrógeno, alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8-alquilo C0-C4, halógeno, tri-alquilsililo C1-C4, deuterio o trifluorometilo;

R1 junto con R2 es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 14 miembros, cuyos anillos se pueden sustituir por 1-4 alquilo C1-C8, alquilcarbonilo C0-C8, halógeno, ciano-alquilo C0-C6, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilcarbonilamino C0-C8, alquilcarbonilo C0-C8-
25 alquilamino C1-C8, carbamoilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo C1-C8, carboxi- alquilo C0-C4, alcoxi C1-C8, alcoxicarbonilo C1-C8, arilo, heterociclilo, arilcarbonilo o heterociclicarbonilo, es posible para el arilo y heterociclilo ser no sustituido o sustituido por 1-4 alquilo C1-C8, alquilcarbonilo C0-C8, halógeno, ciano-alquilo C0-C6, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilcarbonilamino C0-C8, alquilcarbonilo C0-C8- alquilamino C1-C8, carbamoilo, mono- y di-
30 alquilaminocarbonilo C1-C8, carboxi-alquilo C0-C4, alcoxi C1-C8 o alcoxicarbonilo C1-C8;

n es un número 0, 1 o 2; y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente útiles.

El término arilo significa un hidrocarburo aromático que contiene generalmente 5-14, preferiblemente 6-10, átomos de carbono y es por ejemplo fenilo, o naftilo, por ejemplo 1- o 2-naftilo.

35 Se da preferencia a arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, particularmente fenilo o 1- o 2-naftilo.

Un anillo carbocíclico de 5 a 14 miembros (carbociclilo) es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 8 miembros, más preferiblemente de 6 miembros, saturado o insaturado, un sistema de anillo bicíclico de 9 a 11 miembros, más de 10 miembros, saturado o insaturado y también un sistema de anillo tricíclico de 7 a 14 miembros saturado o insaturado.

40 Un anillo de 4 a 8 miembros carbocíclico, monocíclico, saturado A es por ejemplo ciclohexilo.

Un anillo de 9 a 11 miembros carbocíclico, bicíclico, saturado es por ejemplo decalinilo.

El término heterociclilo significa un sistema de anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, más preferiblemente 5 miembros, saturado o insaturado, un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros, más preferiblemente de 9 a 10 miembros, saturado o insaturado, y también un sistema de anillo
5 tricíclico de 7 a 12 miembros, saturado o insaturado, en cada caso que contiene un átomo de N, O o S en por lo menos un anillo, también es posible para un átomo adicional de N, O o S estar presente en un anillo, y los heteroátomos que se separan preferiblemente por, por lo menos un átomo de carbono.

El heterociclil-alquilo C0-C4 monocíclico insaturado es por ejemplo pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo o oxazolilo.

10 El heterociclil-alquilo C0-C4 monocíclico saturado es por ejemplo pirrolidinilo o piranilo.

El heterociclil-alquilo C0-C4 bicíclico insaturado es por ejemplo 4,5,6,7-tetrahidroisobenzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, isoquinolilo o quinolilo.

15 El alquilo C1-C8 puede ser lineal o ramificado y es por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un grupo pentilo, hexilo o heptilo.

El alcoxi C1-C8 es por ejemplo alcoxi C1-C5, tal como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, butiloxi secundario, butiloxi terciario o pentiloxi, pero también puede ser un grupo hexiloxi o heptiloxi.

20 El alcoxi C1-C8-alquilo C0-C4 es por ejemplo, en adición a las definiciones establecidas para alcoxi C1-C8, alcoxi C1-C5-alquilo C1-C4, tal como metoxietilo, etoxietilo, propiloximetilo, isopropiloxibutilo, butiloximetilo, isobutiloxietilo, butiloxipropilo secundario, butiloxibutilo terciario o pentiloximetilo, pero también puede ser un grupo hexiloximetilo o heptiloximetilo.

25 El alcoxicarbonilo C1-C8 es preferiblemente alcoxicarbonilo C1-C5, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo secundario o butiloxicarbonilo terciario.

El alquilcarbonilo C0-C8 es por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundario o butilcarbonilo terciario.

30 El ciano-alquilo C0-C6 se puede derivar de alquilo lineal o ramificado y es por ejemplo ciano, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2-cianoisopropilo, 4-cianobutilo, 2-ciano-butilo terciario, o un grupo cianopentilo o cianohexilo.

El alquilcarbonilo C0-C8 es por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundario o butilcarbonilo terciario.

35 El carboxi-alquilo C1-C4 es por ejemplo carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- o 3-carboxipropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-etilbutilo o 4-carboxibutilo, especialmente carboximetilo.

40 El mono- o di-alquilaminocarbonilo C1-C8 es por ejemplo alquilaminocarbonilo C1-C4, tal como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo o butilaminocarbonilo, o di-alquilaminocarbonilo C1-C4, tal como dimetilaminocarbonilo, N-metil-N-etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, N-metil-N-propilaminocarbonilo o N-butil- N-metilaminocarbonilo.

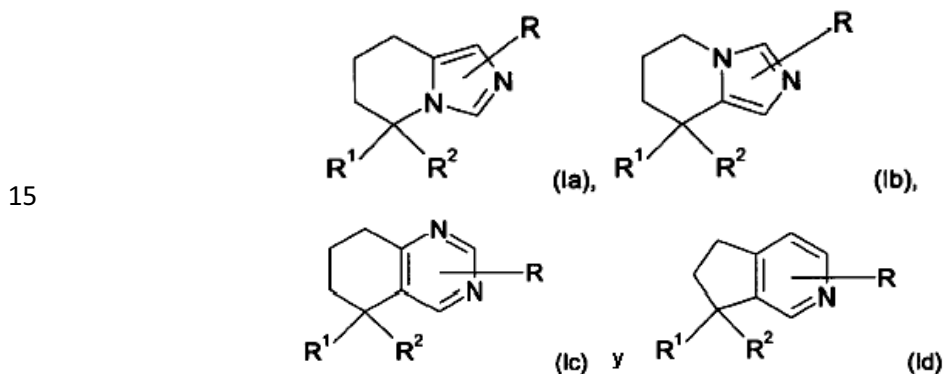
El alquilcarbonilamino C0-C8 es por ejemplo formilamino, acetilamino, propionilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, butilcarbonilamino secundario o butilcarbonilamino terciario.

El alquilcarbonilo C0-C8-alquilamino C1-C8 es por ejemplo formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil secundario- o butilcarbonil terciario-metilamino, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil- secundario o butilcarbonil-terciario etilamino, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil-secundario o butilcarbonil terciario-propilamino o formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, -butilcarbonil- secundario o butilcarbonilbutilamino terciario.

El halógeno es por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos de compuestos especificados adelante no se deben considerar que están cerrados; por el contrario, las partes de estos grupos de compuestos se pueden reemplazar por otras o por las definiciones dadas anteriormente, se pueden omitir, en una forma significativa, tal como con el fin de reemplazar las definiciones más generales por definiciones más específicas.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de las fórmulas generales



las definiciones de los sustituyentes R, R1 y R2 son como se especifica para los compuestos de la fórmula (I).

R es muy preferiblemente hidrógeno o deuterio.

R1 es junto con R2 preferiblemente carbociclilo C5-C7 monocíclico, carbociclilo C9-C11 bicíclico, pirrolidinilo o piranilo, tales radicales pueden ser sustituidos por 1-4 oxo, ciano-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C0-C8, heterociclilo o heterocicililcarbonilo, es posible para el heterociclilo ser sustituido por alquilo C1-C8, halógeno, ciano o alquilcarbonilo C0-C8.

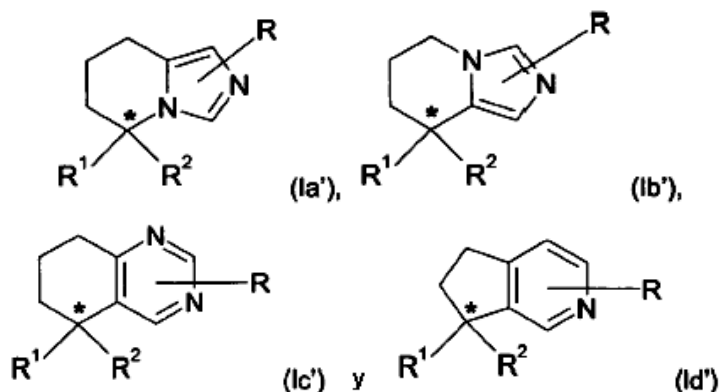
n es preferiblemente un número 0 o 1.

Por lo tanto se da preferencia muy particular por ejemplo a los compuestos de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que

R es hidrógeno o deuterio; y

R1 junto con R2 es ciclohexilo, decalinilo, pirrolidinilo o piranilo, tales radicales pueden ser sustituidos por 1-4 oxo, ciano- alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C0-C8, heterociclilo o heterocicililcarbonilo, es posible para el heterociclilo ser sustituido por alquilo C1-C8, halógeno, ciano o alquilcarbonilo C0-C8.

Particularmente los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de las fórmulas generales (Ia'-Id')



las definiciones de los sustituyentes R, R¹ y R², R³ es como se especifica para los compuestos de la fórmula (I).

5 “*” denota un átomo de carbono asimétrico.

Los compuestos de la fórmula (I) que poseen por lo menos un átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, o racematos. Los compuestos que tienen un segundo átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, o mesocompuestos. La invención abarca todas estas formas. Las mezclas de enantiómeros, racematos, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, o mezclas de racematos diastereoméricos se pueden fraccionar mediante métodos convencionales, tales como mediante resolución de racemato, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, HPLC y similares.

15 Los compuestos de la fórmula (Ia'-Id') tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, que se etiqueta “*”. Los compuestos mencionados se entienden como un compuesto sencillo que tienen una configuración específica alrededor del átomo de carbono asimétrico designado. Si se utiliza un método de síntesis que lleva a compuestos racémicos, la resolución de racemato se lleva a cabo de acuerdo con métodos convencionales, tales como a través de una columna de HPLC quiral. Los compuestos de la fórmula (Ia'-Id') como se describe en la presente invención exhiben una actividad inhibidora de sintasa aldosterona pronunciada y/o 11-β-hidroxilasa. La actividad anteriormente mencionada se puede, ya que el experto es consciente y como se describe adelante determinar cómodamente a través de ensayos celulares con base en la estirpe celular de carcinoma cortisuprarrenal humano NCI-H295R. En el sistema de ensayo mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula (Ia'-Id') tienen una actividad que es por lo menos 20 veces mayor, pero preferiblemente 40 veces mayor, que las sustancias de la fórmula (Ia'-Id') con la configuración opuesta alrededor del átomo de carbono asimétrico etiquetado “*.”

La expresión “sales farmacéuticamente útiles” abarca embraces sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, , ácido fosfórico, ácido cítrico ácido fórmico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares. Las sales de los compuestos que contienen grupos que forman sal son, en particular, las sales de adición ácida, sales con las bases, o bien, si es apropiado, si dos o más grupos que forman sal están presentes, son sales mezcladas o sales internas.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de forma análoga a los procesos de preparación conocidos a partir de la bibliografía. Los detalles de las variantes de preparación específicas se pueden encontrar a partir de los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar en forma ópticamente pura. La separación en antípodas es posible mediante métodos conocidos per se, o bien, preferiblemente, en una etapa temprana en la síntesis, mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido (+)- o (-)-mandélico y separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccional, o, preferiblemente, en una etapa bastante tardía, mediante derivación con un componente auxiliar quiral, tal como, por ejemplo, cloruro de (+)- o (-)-canfanilo y separación de los productos diastereoméricos mediante cromatografía y/o cristalización y posterior división del enlace con el auxiliar quiral. Las sales diastereoméricas puras y derivados se pueden analizar para determinar la configuración absoluta del compuesto actual, utilizando los métodos espectroscópicos habituales, con espectroscopia de rayos X de cristal único que representa particularmente un método apropiado.

Las sales son principalmente las sales no tóxicas farmacéuticamente útiles de los compuestos de la fórmula (I). Tales sales se forman por ejemplo mediante los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo o sulfo y son, por ejemplo, sales de los mismos con bases adecuadas, tales como sales de metal no tóxicas derivadas de los metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb la Tabla Periódica de los Elementos, tales como sales de metales alcalinos, especialmente sales de litio, sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, sales de magnesio o calcio por ejemplo, y también sales de zinc o sales de amonio y adicionalmente sales formadas con aminas orgánicas, tales como hidroxil- mono-, di- o trialquilaminas sustituidas o no sustituidas, especialmente mono-, di- o tri- alquilaminas inferiores, o con bases de amonio cuaternario, por ejemplo metil-, etil-, dietil- o trietilamina, mono-, bis- o tris(2-hidroxi-alquilo inferior)aminas, tales como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina o 2-hidroxi-butilamina terciaria, N,N-di-alquilo inferior-N- (hidroxi-alquilo inferior)amina, tal como N,N-di-N-dimetil-N- (2-hidroxietil) amina, o N-metil-D- glucamina, o hidróxidos de amonio cuaternario, tales como hidróxido de tetrabutilamonio. Los compuestos de la fórmula (I) que contiene un grupo básico, tal como grupo amino, pueden formar sales de adición ácida, con ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, tales como ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o con el reemplazo de uno o ambos protones, ácido fosfórico con el reemplazo de uno o más protones, ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico por ejemplo, o ácido pirofosfórico con el reemplazo de uno o más protones, o con ácidos orgánicos carboxílicos, sulfónicos o fosfónicos o ácidos sulfámicos N-sustituídos, ejemplos son el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido málico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico y también aminoácidos, tales como los ácidos α -aminoácidos, y también ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N ciclohexilsulfámico (para formar ciclamatos) , o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos y bases también pueden formar sales internas.

El aislamiento y la purificación también se pueden llevar a cabo utilizando sales farmacéuticamente no adecuadas.

Los compuestos de la fórmula (I) también incluyen aquellos compuestos en los que uno o más átomos se han reemplazado por sus isótopos estables no radioactivos: por ejemplo, un átomo de hidrógeno por deuterio.

Los derivados de profármaco de los compuestos descritos en la actualidad son derivados de los mismos cuando se emplean en la liberación in vivo del compuesto original como un resultado de un proceso químico o fisiológico. Un profármaco se puede convertir en el compuesto original, por ejemplo, cuando se alcanza un pH fisiológico o como un resultado de la conversión enzimática. Ejemplos de derivados profármaco posibles incluyen ésteres de ácidos carboxílicos libremente disponibles, derivados de S y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, el grupo acilo se define como anteriormente. Se da preferencia a los derivados de éster farmacéuticamente útiles que se convierten mediante solvólisis en el medio fisiológico en el ácido carboxílico original, como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como ésteres de α - (amino, mono- o dialquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior)-alquilo inferior o tal como ésteres de ω - (alcanoiloxi, alcoxycarbonilo o dialquilaminocarbonil)alquilo inferior; ésteres de pivaloiloximetilo y ésteres de similares se utilizan convencionalmente como derivados de éster de esta clase.

La aldosterona es una hormona esteroide que se sintetiza en las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal por la enzima sintasa aldosterona (CYP11 B2). La producción y secreción de aldosterona se regula por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina II, los iones potasio y sodio. La función biológica principal de la aldosterona es la regulación del equilibrio de la sal, con la aldosterona que controla la reabsorción de iones de sodio a partir del filtrado renal y la secreción de iones de potasio en el filtrado renal. El estado excesiva secreción de aldosterona, también llamado hiperaldosteronismo, puede conducir a la hipertensión arterial, hipopotasemia, alcalosis, debilidad muscular, poliuria, polidipsia, edemas, vasculitis, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y disfunción endotelial.

Los compuestos químicos descritos en esta invención inhiben la enzima citocromo P450 sintasa aldosterona (CYP11 B2) y se puede utilizar por lo tanto para tratar los estados inducidos por la Aldosterona. Los compuestos descritos se pueden emplear para prevenir, retrasar el progreso de o tratar estados tales como hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda y en particular crónica, reestenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, proteinuria, nefropatía complicaciones diabéticas, tales como nefropatía diabética, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, formación de colágeno incrementada, fibrosis, cambios en el tejido vascular y coronario (remodelamiento) secundarios a hipertensión arterial, disfunción endotelial, y edemas secundarios a la esclerosis, nefrosis e insuficiencia cardíaca congestiva..

El cortisol es una hormona esteroide que se sintetiza casi exclusivamente en las células de la zona fascicular de la corteza suprarrenal por la enzima de citocromo P450 11- β -hidroxilasa (CYP11B1). La producción de cortisol se regula por la ACTH. La función biológica principal del cortisol es la de regular la producción y el suministro de carbohidratos para el cerebro y otros tejidos metabólicamente activos. La producción de cortisol incrementada y la secreción es una respuesta fisiológica normal a la tensión y conduce a la movilización de las grasas esenciales, proteínas y carbohidratos para cubrir la demanda de energía física incrementada. La liberación del cortisol crónicamente excesivo describe la condición del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing se puede concretar, por una parte como un resultado de hipersíntesis de cortisol, que se puede generar

por un tumor corticosuprarrenal, o por otra parte como consecuencia de una estimulación excesiva de la corteza suprarrenal por la ACTH. La primera forma se refiere como hipercortisolismo primario, la segunda forma como hipercortisolismo secundario. Una excesiva y persistente secreción de cortisol también puede acompañar a una respuesta a la tensión, que puede conducir a la depresión, la hiperglucemia y la supresión del sistema inmune.

Los compuestos químicos descritos en esta invención inhiben la enzima 11 - β -hidroxilasa (CYP11 B1) por lo que, debido a la inhibición de la síntesis de cortisol, se pueden emplear para prevenir, retrasar la progresión de o tratar el síndrome de Cushing y también el consecuencias físicas y mentales de la secreción de cortisol excesiva y persistente en los estados de tensión. En consecuencia, más aún, los compuestos se pueden emplear en estados tales como el síndrome de ACTH ectópico, el cambio en la masa suprarrenal, enfermedad corticosuprarrenal pigmentada primaria nodular (PPNAD) y complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento crónico por alcohol, síndrome de abstinencia a la nicotina o cocaína, el síndrome de estrés post-traumático, deterioro cognitivo después de una apoplejía, y el exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

La inhibición de la sintetasa aldosterona (Cyp11B2) y de 11 - β -hidroxilasa (Cyp11 B1) y de la aromatas (CYP19) por los compuestos descritos anteriormente se puede determinar por los siguientes ensayos in vitro:

La estirpe celular NCI-H295R se aísla originalmente de un carcinoma corticosuprarrenal y se ha caracterizado en la bibliografía a través de la secreción estimulada de las hormonas esteroides y la presencia de las enzimas esenciales para la esteroidogénesis. Así, las células NCI-H295R tienen Cyp11A (división de la cadena lateral de colesterol), CYP11B1 (esteroide 11 β -hidroxilasa), Cyp11B2 (aldosterona sintetasa), CYP17 (esteroide 17 α -hidroxilasa y/o 17,20-liasa), CYP19 (aromatas), Cyp21B2 (21-hidroxilasa esteroide) y 3 β -HSD (deshidrogenasa hidroxiesteroide). Las células muestran la propiedad fisiológica de las células corticosuprarrenales del feto zonalmente indiferenciadas, sin embargo, tienen la capacidad de producir las hormonas esteroides que se forman en las tres, las zonas fenotípicamente distinguibles en la corteza suprarrenal de adultos.

Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EE.UU.) se hacen crecer en Medio Ham F-12 Eagle Modificado de Dulbecco (DME/F12), que se ha complementado con suero SF Ultrosor (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, Francia), insulina, transferrina, selenita (ITS, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) y antibióticos en recipientes de cultivo celular de 75 cm² a 37 ° C y en una atmósfera de 95% de aire - 5% de dióxido de carbono. Las células se transfieren posteriormente para la formación de colonias en un recipiente de incubación de 24 pozos. Se cultivan allí en medio DME/F12, que se complementa ahora con 0.1% de albúmina de suero bovina en lugar de Ultrosor SF, durante 24 horas. El experimento se inicia al cultivar las células en medio de DME/F12 que se complementa con 0.1% de albúmina de suero bovina y el compuesto de prueba, en la presencia o ausencia de los estimulantes celulares, durante 72 horas. La sustancia de prueba se agrega en un rango de concentración de 0.2 nanomolar a 20 milimolar. Los estimulantes celulares que se pueden utilizar son angiotensina II (10 o 100 nanomolar), iones de potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar) o una combinación de dos estimulantes. La excreción de Aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/ estrona en el medio de cultivo se puede detectar y cuantificar mediante anticuerpos monoclonales específicos en radioinmunoanálisis disponibles comercialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La inhibición de la liberación de ciertos esteroides se puede utilizar como una medida de la inhibición de la enzima respectiva mediante los compuestos de prueba agregados. La inhibición dependiente de

dosis de la actividad enzimática mediante un compuesto se calcula por medio de un gráfico de la inhibición que se caracteriza por un IC₅₀.

- Los valores IC₅₀ para los compuestos de prueba activos se determinan mediante un análisis de regresión lineal simple con el fin de construir gráficos de inhibición sin ponderación de datos. El gráfico de inhibición se calcula al ajustar una función logística de 4 parámetros a los puntos de datos en bruto utilizando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4 parámetros se calcula como sigue:

$$Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^{-b}) + a$$

donde:

10 a = nivel mínimo de datos

b = gradiente

c = IC₅₀

d = nivel de datos nivel

máximo x = concentración de inhibidor.

- 15 Los compuestos de la presente invención muestran efectos inhibidores en concentraciones mínimas de aproximadamente 10⁻³ a aproximadamente 10⁻¹⁰ mol/l en los sistemas in vitro.

El efecto reductor de aldosterona de los compuestos descritos aquí se puede probar in vivo mediante el siguiente protocolo:

- 20 Ratas macho Sprague Dawley adultas entre 125 y 150 gramos se mantienen, se alojan individualmente, bajo las condiciones usuales de luz y temperatura. Unas 16.00 h en el primer día del experimento, los animales reciben una inyección subcutánea del producto ACTH de depósito en una dosis de 1.0 mg/kg en peso (SYNACTEN-Depot, Novartis, Basel, CH). Los estudios piloto muestran que esta dosis de ACTH incrementa el nivel de aldosterona y de corticosterona en el plasma significativamente por respectivamente 15 veces y 25 veces durante un periodo de por lo menos 18
- 25 horas. A las 8.00 h en la mañana del segundo día, los animales, se dividen en grupos de prueba de 5 animales, que reciben administración ya sea de agua oralmente o de un compuesto en un rango de dosis variable de 0.01-10 mg/kg oralmente mediante alimentación forzada. Dos horas después, se toma la sangre en recipientes Eppendorf tratados con EDTA. Las muestras de plasma se obtienen mediante centrifugación de la sangre y se pueden almacenar a -20° C.

- 30 Un método alternativo para estimular la síntesis de aldosterona es para las ratas macho adultas, ratas Wistar caracterizadas, que pesan entre 250 y 350 gramos, ser sometidas a una dieta baja en sal durante 48 horas y adicionalmente ser tratadas 16 horas, y posiblemente con repetición adicional de 2 horas, antes del inicio del experimento con 10 mg/kg de furosemida, administrada subcutáneamente o intraperitonealmente. Estudios piloto muestran que este pretratamiento incrementa
- 35 el nivel de aldosterona en plasma por 5 a 20 veces durante un periodo de 12-24 horas. Los catéteres se implantan a fondo en la carótida de los animales y así se permite tomar muestras de sangre periódicas de un volumen hasta 0.2 ml utilizando un AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suecia). El experimento inicia con la administración oral de las sustancias de prueba en un rango de dosis de 0.01 -10 mg/kg. Las muestras de sangre se toman con el AccuSampler 1 hora antes de administración de
- 40 las sustancias de prueba y posteriormente después de 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas. Las muestras de sangre se anticoagulan con heparina y se centrifugan.

Las muestras de plasma de ambos protocolos se prueban para el contenido esteroide en los radioinmunoensayos descritos anteriormente. La reducción en los niveles de esteroides, tales como,

por ejemplo, aldosterona, sirve como una medida de la biodisponibilidad in vivo y la actividad inhibición de enzima de los compuestos descritos aquí.

La reducción en los daños del corazón a través de la inhibición de la sintasa aldosterona con compuestos descritos aquí se puede mostrar in vivo por el siguiente protocolo. El protocolo
5 corresponde en gran parte a la publicación (Rocha et al, Endocrinology, Vol. 141, pp 3871-3878, 2000).

Las ratas macho Wistar adultas se alojan individualmente y reciben agua potable disponible libremente que contiene 0.9% de cloruro de sodio durante el experimento. Tres días después, los animales se someten a uno de los tres siguientes tratamientos. EL Grupo I (grupo de control de 8
10 animales) se trata durante 14 días con el químico L-NAME (éter de metilo de N-nitro-L-arginina, Sigma, St. Louis, MO, USA) que inhibe la sintasa de óxido nítrico. En el día 11 de este tratamiento, una minibomba osmótica cargada con solución de cloruro de sodio se implanta subcutáneamente en cada animal. El Grupo II (L-NAME/AngII de 8 animales) se trata con L-NAME durante 14 días. En el día 11 de este tratamiento, una minibomba osmótica cargada con solución de angiotensina II (AngII)
15 se implanta subcutáneamente en cada animal. El Grupo III (L-NAME/AngII/sustancia de prueba de 8 animales) se trata similarmente al grupo II pero recibe la sustancia de prueba en un rango de dosis diaria de 0.2 a 10 mg/kg del peso de la rata. La sustancia de prueba para este propósito se disuelve en agua destilada agua y se administra oralmente mediante alimentación forzada. Los grupos I y II reciben solo el vehículo sin la sustancia de prueba. El experimento se detiene en el día 14 del
20 tratamiento con L-NAME. El L-NAME se administra en una concentración de 60 mg/100 mL en el agua potable con 0.9% de NaCl, dando lugar a una ingesta diaria de aproximadamente 60 mg/kg. La angiotensina II se administra por medio de una minibomba osmótica Alzet (modelo 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA). La minibomba se implanta subcutáneamente en la parte trasera del cuello. La angiotensina II (humana y con una pureza de péptido de 99%) se compra de Sigma Chemical Co., St.
25 Louis, MO y se administra en una dosis de 225 µg/kg/día en solución de cloruro de sodio. La concentración de angiotensina II para cargar las bombas se calcula sobre la base de: a) el índice de bombeo promedio establecido por el fabricante; b) el peso corporal de los animales en el día antes de implante de las bombas; y c) la dosis programada.

Las ratas se sacrifican en el día 14. Se remueven los corazones y los ventrículos/aurículas se
30 dividen como una “rebanada de pan” con el fin de obtener tres muestras de las siguientes regiones próximas del corazón: superior, media e inferior. Las muestras se fijan en 10% de formalina amortiguada. Las secciones de parafina se cortan y se tiñen con hematoxilina/eosina. Las secciones se evalúan por un único científico que desconoce la asignación a los grupos. Una sección de cada región del corazón se analiza para cada rata. Las partes específicas del corazón (ventrículo izquierdo y
35 derecho, y el septo) se evalúan en forma separada. La sección completa se examina histológicamente para daño en el miocardio (independiente de severidad) manifestado por necrosis de miocito, células inflamatorias, hemorragias y daño de tejido general. Los datos histológicos se evalúan sobre la base de una comparación de los grupos II y III, es decir angiotensina II con y sin sustancia de prueba. La evaluación de las muestras puede tener lugar semicuantitativamente y se representa en la forma de una
40 tabla de puntos.

La reducción en la hipertensión y la disminución en el daño al corazón y los riñones a través de la inhibición de la sintasa aldosterona con los compuestos descritos aquí se puede mostrar in vivo mediante el siguiente protocolo.

Las investigaciones tienen lugar en ratas doblemente transgénicas macho, de 4 semanas de edad (dTGR), que sobreexpresan el angiotensinógeno humano y la renina humana y por consiguiente se desarrolla la hipertensión. Las ratas Sprague-Dawley (SD) de edad similar sirven como animales de control no hipertensivos. Los animales se dividen en grupos de tratamiento y reciben la sustancia de prueba o vehículo (control) cada día durante 3-4 semanas. A lo largo de este estudio, los animales

5 alimento estándar y agua de grifo agua ad libitum.

La presión sanguínea diastólica y sistólica, y la frecuencia cardíaca, se miden teleméricamente por medio de transductores implantados, que permite a los animales movimiento libre y no restringido. Los animales se colocan una vez a la semana en jaulas de metabolismo con el fin de determinar la excreción urinaria de albúmina en 24 horas. Las dimensiones del corazón (masa ventricular izquierda, diámetro telediastólico y espesor de pared, espesor de septo, fracción de acortamiento) y del relleno diastólico se miden por ecocardiografía al inicio y al final del tratamiento

10 bajo anestesia con isoflurano (registro de modo M en el eje corto y formación de imagen Doppler de tejido por medio de un instrumento de ecocardiograma comercial que se equipa con una sonda de 15 MHz). Al final de estudio, los animales se sacrifican y se remueven los riñones y corazones para determinar el peso y para investigaciones inmunohistológicas (fibrosis, macrófago/infiltración de célula T, etc.).

15

Con el fin de alcanzar los efectos deseados en un paciente a ser tratado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente o enteralmente, tal como, por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, rectalmente, subcutáneamente o bien mediante inyección directa de la sustancia activa localmente en los tejidos o tumores. El término paciente abarca las especies de sangre caliente y mamíferos tales como, por ejemplo, humanos, primates, bovinos, perros, gatos, caballos, ovejas, ratones, ratas y cerdos. Los compuestos se pueden administrar como producto farmacéutico o incorporar en un dispositivo de administración que asegure la liberación sostenida del compuesto. La cantidad de sustancia que se administra puede variar en un amplio rango y representa todas las dosis efectivas. Dependiendo del paciente a ser tratado, o la afección a tratar y el modo de administración, la dosis de la sustancia efectiva cada día puede estar entre aproximadamente 0.005 y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, pero está preferiblemente entre aproximadamente 0.05 y 5 miligramos por kilogramo de peso corporal cada día.

20

25

Para la administración oral, se pueden formular los compuestos en formas farmacéuticas sólidas y líquidas tales como, por ejemplo, como cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. La dosis de una forma farmacéutica sólida puede ser una cápsula de gelatina dura usual que se puede llenar con ingredientes activos y excipientes tales como lubricantes y rellenos, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa y almidón de maíz. Otra forma de administración se puede representar por la formación de comprimidos de la sustancia activa de la presente invención. La formación de comprimidos puede tener lugar con excipientes de formación de comprimidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón de maíz, combinados con aglutinante de goma acacia, almidón de maíz o gelatina, desintegrantes tales como almidón de papa o povidona reticulada (PVPP) y lubricantes tales como ácido esteárico o estearato de magnesio.

30

35

40

Ejemplos de los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos etc.

Ejemplos de los excipientes adecuados para producir soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.

Para administración rectal, los compuestos se pueden formular en formas farmacéuticas sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, supositorios. Ejemplos de los excipientes adecuados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos etc.

- Para administración parenteral, los compuestos se pueden formular como dosificación inyectable del ingrediente activo en un líquido o suspensión. Las preparaciones comprenden usualmente un disolvente estéril tolerado fisiológicamente que puede comprender una emulsión agua en aceite, con o sin tensoactivo, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aceites que se pueden utilizar para tales preparaciones son parafinas y triglicéridos de origen vegetal, animal o sintético, tal como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soya y aceite mineral. Las soluciones inyectables generalmente comprenden portadores líquidos tales como, preferiblemente, agua, salina, dextrosa o soluciones de azúcar relacionadas, etanol y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol.

- Las sustancias se pueden administrar como sistema de parche transdérmico, como inyección de depósito implante si la formulación hace posible el suministro sostenido del ingrediente activo. La sustancia activa se puede comprimir como gránulos o a cilindros delgados y ser administrada subcutáneamente o intramuscularmente como inyección de depósito o implante.

- Los productos farmacéuticos también pueden comprender en adición conservantes, solubilizadores, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizadores, agentes de humectación, emulsificadores, endulzantes, colorantes, agentes de aromatización, sales para cambiar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden comprender otras sustancias terapéuticamente muy valiosas.

Los compuestos de la invención descritos aquí permiten los métodos siguientes métodos de uso:

- como combinación terapéutica en la forma de un producto o de un equipo que se compone de componentes individuales que consisten de un compuesto descrito aquí, en forma libre o como sal farmacéuticamente útil, y por lo menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto que reduce la presión sanguínea, un inotrópico, un antidiabético, que reduce la obesidad o que reduce los lípidos, que se puede utilizar ya sea simultáneamente o secuencialmente. El producto y el equipo pueden comprender instrucciones para uso.
- como método para uso combinado, tal como, por ejemplo, en la sucesión simultánea o secuencial, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí, en forma libre o de sal farmacéuticamente útil, y de un segundo ingrediente activo con un efecto que reduce la presión sanguínea, inotrópico, antidiabético, que reduce la obesidad o que reduce los lípidos.

- Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente útiles se pueden utilizar en combinación con

- (i) uno o más ingredientes activos que reducen la presión sanguínea, como tales por ejemplo:
 - inhibidores de renina tal como aliskirena;
 - bloqueadores del receptor de angiotensina II tales como candesartán, irbesartán, olmesartán, losartán, valsartán, telmisartán etc.;
 - ACE inhibidores tales como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril etc.;

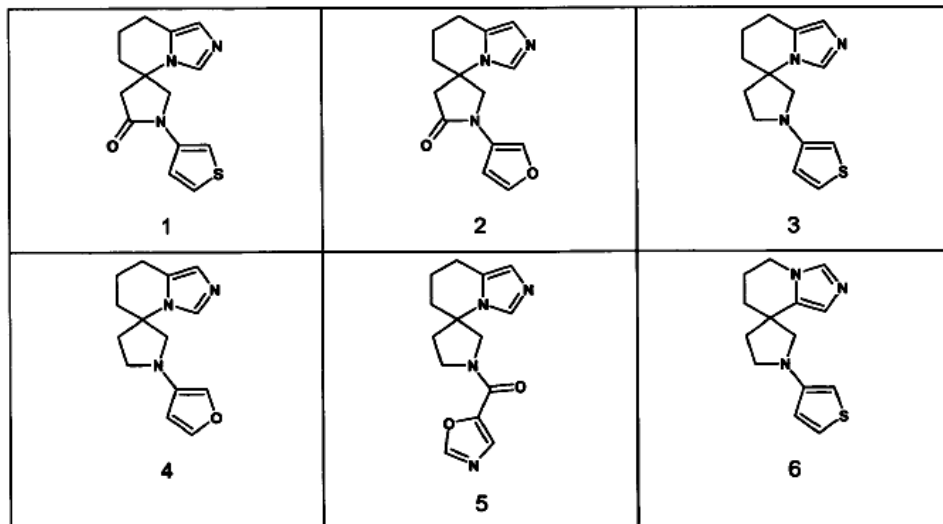
- antagonistas de calcio tales como nifedipina, nicardipina, verapamilo, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, gallopamil etc.;
- diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida,
- 5 bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemina, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona, etc.;
- bloqueadores del receptor de aldosterona tales como eespironolactona, eplerenona;
- bloqueadores del receptor de endotelina tales como bosentan;
- inhibidores de fosfodiesterasa tales como amrinona, sildenafil;
- 10 - vasodilatadores directos tales como dihidroalazina, minoxidilo, pinacidilo, diazoxida, nitroprusida, flosequinan etc.,
- bloqueadores de α - y β -receptor tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, doxazosin, terazosin, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;
- inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP);
- 15 - simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina
- (ii) uno o más agentes que tienen actividad inotrópica, como tal por ejemplo:
 - glucosidas cardiacas tales como digoxin;
 - estimuladores de β -receptor tales como dobutamina
 - hormona tiroides tal como tiroxina
- 20 (iii) uno o más agentes que tienen actividad antidiabética, como tal por ejemplo:
 - insulinas tales como insulina asparto, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina y adicionalmente derivados y combinaciones de insulina de acción rápida, media o prolongada
- sensibilizadores de insulina tales como rosiglitazona, pioglitazona;
- 25 - sulfonilureas tales como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gluburida etc.;
- biguanidas tales como metformin;
- inhibidores de glucosidasa tales como acarbosa, miglitol;
- meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida;
- (iv) uno o más ingredientes que reducen la obesidad, como tal por ejemplo:
- 30 - inhibidores de lipasa tales como orlistat;
- supresores del apetito tales como sibutramina, fentermina;
- (v) uno o más ingredientes que reducen los lípidos, tales como, por ejemplo,
 - inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina etc.;
- 35 - derivados de fibrato tales como fenofibrato, gemfibrozil etc.;
- ingredientes activos de unión a ácido biliar tales como colestipol, colestiramina, colesevelam
- inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimiba
- ácido nicotínico tal como niacina
- 40 y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de presión sanguínea alta, falla cardiaca o trastornos vasculares asociados con diabetes y trastornos renales, tales como falla renal aguda o crónica, en humanos y animales. Tales combinaciones se pueden utilizar en forma separada o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

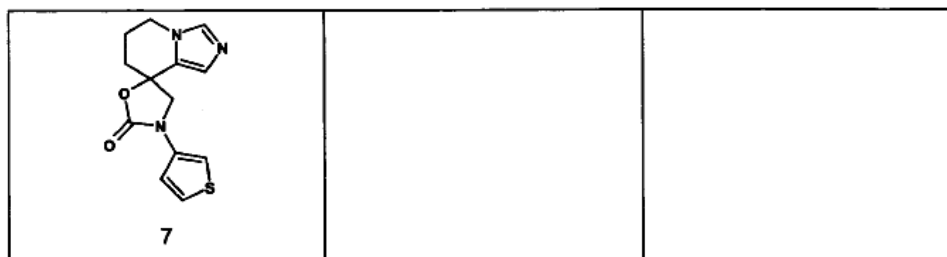
Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente útiles se pueden utilizar adicionalmente en combinación con

- (i) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona en plasma (PAC, concentración de aldosterona en plasma)
- 5 (ii) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de renina en plasma (PRC, concentración de renina en plasma)
- (iii) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa de la actividad de renina en plasma (PRA, actividad de renina en plasma)
- (iv) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona/ renina en plasma (ARC, concentración de aldosterona renina)
- 10 (v) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa de la actividad de aldosterona/ renina en plasma (ARR, relación de la actividad de aldosterona a renina)
- (vi) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de cortisol en al plasma (PCC, concentración de cortisol en plasma)
- 15 Tales combinaciones de terapia-diagnóstico se pueden utilizar en forma separada o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

EJEMPLOS

- Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se establecen en grados Celsius, presiones en mbar. A menos que se mencione de otra forma, las reacciones tienen
- 20 lugar a temperatura ambiente. La abreviatura “Rf = xx (A)” significa por ejemplo que el Rf se encuentra en el sistema disolvente A tiene el valor xx. La proporción de disolventes uno al otro siempre se establece en las fracciones por volumen. Los nombres químicos de los productos finales e intermedios se generan con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática). Los nombres químicos de los compuestos espiro se generan con la ayuda del programa ACD-Name





Sistemas de fase móvil de cromatografía de capa delgada:

- | | |
|----|--|
| 5 | <p>A Diclorometano</p> <p>B Diclorometano-metanol = 99:1</p> <p>C Diclorometano-metanol = 98:2</p> <p>D Diclorometano-metanol = 97:3</p> <p>E Diclorometano-metanol = 96:4</p> <p>F Diclorometano-metanol = 95:5</p> <p>G Diclorometano-metanol = 9:1</p> |
| 10 | <p>H Diclorometano-metanol = 4:1</p> <p>I Diclorometano-metanol-agua-ácido acético conc. = 170:26:3:1</p> <p>J Diclorometano-metanol-agua-ácido acético conc. = 150:54:10:1</p> <p>K Diclorometano-metanol-conc. amoniacal 25% = 97:3:1</p> <p>L Diclorometano-metanol-conc. amoniacal 25% = 95:5:1</p> |
| 15 | <p>M Diclorometano-metanol-conc. amoniacal 25% = 90:10:1</p> <p>N Diclorometano-metanol-conc. amoniacal 25% = 200:10:1</p> <p>O Diclorometano-metanol-conc. amoniacal 25% = 200:20:1</p> <p>P Acetato de etilo</p> |
| 20 | <p>Q Acetato de etilo-heptano = 3:1</p> <p>R Acetato de etilo-heptano = 2:1</p> <p>S Acetato de etilo-heptano = 1:1</p> <p>T Acetato de etilo-heptano = 1:2</p> <p>U Acetato de etilo-heptano = 1:3</p> <p>V Acetato de etilo-heptano = 1:4</p> |
| 25 | <p>W Acetato de etilo-heptano = 1:5</p> <p>X Acetato de etilo-heptano = 1:6</p> <p>Y Acetato de etilo-heptano = 1:10</p> <p>Z Tolueno/acetato de etilo = 1:1</p> <p>AA Tolueno/metanol = 6:1</p> |
| 30 | <p>Gradientes HPLC en Hypersil BDS C-18 (5 µm); columna: 4 x 125 mm: 95% de agua*/5% de acetonitrilo* a 0% de agua*/100% de acetonitrilo en 10 minutos + 2 minutos (1 ml/min)</p> <p>* contiene 0.1% de ácido trifluoroacético</p> <p>Las abreviaturas utilizadas son como sigue:</p> <p>Rf relación de la distancia recorrida por una sustancia a la distancia del eluyente del</p> |
| 35 | <p>punto de partida en cromatografía de capa delgada</p> <p>Rt tiempo de retención de una sustancia en HPLC (en minutos)</p> <p>p.f. punto de fusión (temperatura)</p> <p>Ejemplo 1</p> |

1'- (3-Tienil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona

Una mezcla que consiste de 0.1 mmol de yoduro de cobre (I) y 4.3 mmol de carbonato de potasio se mezcla con 3 ml de 1,4-dioxano, 0.1 mmol de trans-N,N- dimetilciclohexanodiamina racémica, 1.0 mmol de 3-bromotiofen [872-31-1] y 1.0 mmol de 7,8-dihidro- 5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona. La mezcla de reacción se calienta a 110° C durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) sobre la base del valor Rf.

El material de partida se prepara como sigue:

a) 7,8-Dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona

Una mezcla de 1.9 mmol 6,7,8,8a- tetrahidro-1H,5'H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona y 3 g de dióxido de manganeso en 50 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el sólido se aísla mediante filtración sobre Hyflo y el filtrado se evapora. A partir del residuo se obtiene el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) y se identifica sobre la base del valor Rf.

b) 6,7,8,8a- Tetrahidro-1H,5'H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona

Una solución de 31 mmol de 7-aminometil-2,6- diazaespiro [4.5] decan-3-ona y 31 mmol de N,N- dimetilformamida dimetil acetal en 50 ml de diclorometano se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. A partir del residuo crudo se identifica el compuesto del título sobre la base del valor Rf. El compuesto del título se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

c) 7-Aminometil-2,6-diazaespiro [4.5] decan-3-ona

Una suspensión de 5.590 mmol de clorhidrato de ácido (2,6-bis-aminometilpiperidin-2-il) acético y 22.340 mmol de N- etildiisopropilamina en 20 ml de acetato de etilo se mezcla en forma de gotas a 0° C con una solución de 11.170 mmol de anhídrido propifosfónico (T3P®) (50% p/p en acetato de etilo). La mezcla de reacción se agita posteriormente a temperatura ambiente durante 20 h. Esta se mezcla con agua (20 ml) la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se obtiene el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) y se identifica sobre la base del valor Rf.

d) Clorhidrato de ácido (2,6-bis- Aminometilpiperidin-2-il) acético

Una solución de 6.00 mmol de (1-bencil- 2,6-dicianopiperidin-2-il) acetato de terc- butilo en 40 ml de metanol se mezcla con 2 ml de 37% de ácido clorhídrico acuoso fuerte y 0.600 g de 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogena con 4 bar de hidrógeno a 22° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre Hyflo y el filtrado se evapora. A partir del residuo crudo se identifica el compuesto del título sobre la base del valor Rf. El compuesto del título se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

e) (1-bencil -2,6-dicianopiperidin- 2-il) acetato de terc- butilo

Una solución de 378.000 mmol de diisopropilamina en 180 ml de tetrahidrofurano se mezcla en forma de gotas a -78° C con 179.000 mmol de n-butilitio (1.6M en hexano). La solución amarillenta se agita a -20° C durante 30 minutos luego se enfría de nuevo a -78° C. Esta solución se mezcla en forma de gotas a -78° C con una solución de 126.000 mmol de 1-bencilpiperidina- 2,6-dicarbonitrilo [98195-08-5] y 138.600 mmol de hexametilfosforictriamida en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita posteriormente a esta temperatura durante 30 minutos. Luego una solución de 130.000 mmol de bromoacetato de terc- butilo en 50 ml de tetrahidrofurano se agrega en

forma de gotas. La mezcla se agita posteriormente a -78°C durante una hora, el baño frío se remueve, y la temperatura se deja incrementar lentamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae repetidamente con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se obtiene el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO_2 60F) y se identifica sobre la base del valor R_f .

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 se prepara el siguiente compuesto de forma análoga:

- 10 2 1'-(3-Furil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo[1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona
partiendo de 7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona (Ejemplo 1 a)
Ejemplo 3

1'-(3-Tienil)-7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidina]

- Una solución de 1.0 mmol de 1'-(3-tienil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a]
15 piridina-5,3'-pirrolidin] -5'-ona (Ejemplo 1) en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 3.0 mmol de
una solución de complejo de borano -tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de
reacción se calienta a 50°C y se agita durante la noche. Se deja enfriar a temperatura ambiente y
luego se mezcla cuidadosamente con 10 ml de metanol. Cuando está en su final la evolución de gas, la
mezcla de reacción se concentra. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio
20 de cromatografía flash (SiO_2 60F) sobre la base del valor R_f .

Síntesis alternativa para 1'-(3-tienil)-7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-
pirrolidina]:

1'-(3-Tienil)-7,8-dihidro -6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidina]

- Una solución de 1.0 mmol de 7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-
25 pirrolidina] en 10 ml de tolueno se mezcla con 2.0 mmol de 3-bromotiofeno, 3.0 mmol de terc-
butóxido de sodio, 0.05 mmol de bis (dibencilidenoacetona) paladio y 0.05 mmol de tris-terc -
butilfosfina. La suspensión resultante se calienta a 100°C durante 24 horas. Después del final de la
mezcla de reacción se concentra y a partir del residuo el compuesto del título se identifica por medio
de cromatografía flash (SiO_2 60F) sobre la base del valor R_f .

- 30 El material de partida se prepara como sigue:

a) 7,8-Dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidina]

- Una solución de 1.0 mmol de 7,8-dihidro- 5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-
pirrolidin] -5'-ona (Ejemplo 1 a) en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 3.0 mmol de una
solución de complejo de borano -tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se
35 calienta a 50°C y se agita durante la noche. Se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se mezcla
cuidadosamente con 10 ml de metanol. Cuando está en su final la evolución de gas, la mezcla de
reacción se concentra. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de
cromatografía flash (SiO_2 60F) sobre la base del valor R_f .

- De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 se prepara el siguiente compuesto de
40 forma análoga:

4 1'-(3-Furil)-7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina -5,3'-pirrolidina]

Partiendo de 1'-(3-furil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin]
-5'-ona (Ejemplo 2)

Ejemplo 5

1'- (1,3-Oxazol-5-ilcarbonil)-7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidina]

Se disuelve 1.5 mmol de ácido oxazol-5-carboxílico [118994-90-4] en 5 ml de diclorometano y la solución se mezcla a 0° C con 1.6 mmol de clorenamina. La solución de reacción se agita
 5 posteriormente a temperatura ambiente durante una hora y luego se agrega en forma de gotas a 0° C a una solución de 1 mmol de 7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidina] (Ejemplo 3a) y 2 mmol de trietilamina en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita posteriormente a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrae con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con
 10 solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) sobre la base del valor Rf.

Ejemplo 6

1'- (3-Tienil)-6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,3'-pirrolidina]

Una solución de 1.0 mmol de 6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,3'-pirrolidina] en 10 ml de tolueno se mezcla con 2.0 mmol de 3-bromotiofeno, 3.0 mmol de terc-butóxido de sodio, 0.05 mmol de bis (dibencilidenoacetona) paladio y 0.05 mmol de tris-terc-butilfosfina. La suspensión resultante se calienta a 100° C durante 24 horas. Después de la finalización la mezcla de reacción se concentra y a partir del residuo el compuesto del título se identifica por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) sobre la base del valor Rf.

20 Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) 6,7-Dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,3'-pirrolidina]

Una solución de 1.00 mmol de 1'-bencil- 6,7-dihidro -5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,3'-pirrolidina] en 5 ml de metanol se mezcla con 1 mmol de ácido clorhídrico acuoso 2 M y 0.10 g de 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogena con 1 bar de hidrógeno a 22° C durante 18
 25 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre Hyflo y el filtrado se evapora. El residuo se toma en acetato de etilo y la amina se libera con solución de carbonato de sodio acuosa saturada. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) sobre la base del valor Rf.

30 b) 1'-Bencil-6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,3'-pirrolidina]

El compuesto del título se obtiene mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1 a y 1b, partiendo de C- (2- bencil-2,7-diazaespiro [4.5] dec-6-il) metilamina, y se identifica sobre la base del valor Rf.

c) C- (2-bencil-2,7-diazaespiro [4.5] dec-6-il) metilamina 1 mmol de 6-aminometil-2-bencil-
 35 2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo se disuelve en 2 ml de diclorometano y la solución se mezcla con 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la conversión y luego se vierte en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. A
 40 partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO2 60F) sobre la base del valor Rf.

d) 6-aminometil-2-bencil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato terc- butilo

1 mmol de 6-azido-2-bencil -2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano. La solución se mezcla con 1.5 mmol de trifenilfosfina y unas

pocas gotas de 25% de solución de hidróxido de amonio y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se evapora y a partir del residuo el compuesto del título se identifica por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

e) 6-azido-2-bencil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo

- 5 Se disuelven 10 mmol de 2-bencil-6-metanosulfoniloximetil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo en 20 ml de N,N- dimetilformamida y la solución se mezcla con 15 mmol de azida de sodio. La mezcla de reacción se calienta a 60° C durante 6 horas, luego se vierte en agua y se extrae con éter de metilo de terc- butilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

- 10 f) 2-bencil -6-metanosulfoniloximetil -2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butilo

- Una solución de 10 mmol de 2-bencil-6- hidroximetil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo en 30 ml de diclorometano se mezcla a 0° C con 15 mmol de trietilamina, seguido por 11 mmol de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante una hora y luego a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

- 20 g) 2-bencil-6-hidroximetil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo

- Una solución de 5 mmol de 2-bencil-6-metileno-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo en 60 ml de tetrahidrofurano se mezcla a 0° C con 10.6 mmol de 9-borabicyclo [3.3.1] nonano (0.5 M en tetrahidrofurano). La solución de reacción se agita a 60° C durante 15 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. La solución se mezcla con 50 ml con cada uno de solución hidróxido de sodio 3M y 30% de peróxido de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente las fases se separan y la fase acuosa se satura con carbonato de potasio y se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

- 30 h) 2-bencil-6-metileno -2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo

- Se disuelve 8.7 mmol de 2-bencil-6-oxo-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butilo en una mezcla de 75 ml de tolueno y 0.75 ml de piridina. La solución se mezcla con 10.0 mmol de bis (ciclopentadienil) dimetiltitanio [1271-66-5] y se calienta a 70° C durante 20 horas. La solución de reacción se evapora y el residuo se toma en pentano. La mezcla se filtra sobre Hyflo y el filtrado se evapora. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

- 35 i) 2-bencil-6-oxo-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc- butilo

- Una solución de 1 mmol de 2-bencil-2,7-diaza-espiro [4.5] decan-6-ona en 5 ml de acetonitrilo se trata con 2.2 mmol de N,N- dimetilaminopiridina y 2.2 mmol de di- bicarbonato de terc- butilo. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, luego se vierte en agua y se extrae con éter de metilo de terc- butilo (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

- 40

j) 2-Bencil-2,7-diaza-espiro [4.5] decan-6-ona

Una solución de 1 mmol de éster de 3- (2-metanosulfonilo- etil)-2-oxo-piperidin-3-ilmetilo ácido metanosulfónico y 3 mmol de bencilamina en 5 ml de dioxano se calienta a 60° C durante 30 horas. La mezcla de reacción se diluye con éter de metilo de terc- butilo y se lava con solución salina.

5 La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂60F) sobre la base del valor R_f.

k) éster de 3- (2-metanosulfonilo-etil) -2-oxo-piperidin-3-ilmetilo de ácido metanosulfónico

Una solución de 1 mmol de 3- (2-hidroxi-etil)-3-hidroximetil -piperidin-2-ona en 3 ml de diclorometano se mezcla a 0° C con 3 mmol de trietilamina, seguido por 2.2 mmol de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante una hora y luego a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada y se extrae con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

l) 3- (2-Hidroxi-etil)- 3-hidroximetil- piperidin-2-ona

Una solución de 1 mmol de éster de etilo de ácido 3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-piperidina- 3-carboxílico, 1 mmol de cloruro de calcio, y 5 ml de metanol se enfría a 0° C y se trata con una porción de 1 mmol de borohidruro de sodio, manteniendo la temperatura a 0 -5° C con enfriamiento durante 20 horas. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtran y se lavan con metanol. El filtrado de metanol se concentra. El residuo se tritura con éter de dietilo y se decanta. El residuo se trata con agua y el sólido separado se filtra y se lava con agua. Los filtrados acuosos se saturan con carbonato de potasio y se extrae con diclorometano (3X) cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados y se secan sobre carbonato de potasio, se filtran, y se concentran. A partir del residuo crudo se identifica el compuesto del título sobre la base del valor R_f. El compuesto del título se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

1) Éster de etilo de ácido 3-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-piperidina-3-carboxílico

A una solución agitada de 5 mmol de éster de etilo de ácido 2-oxo-piperidina-3-carboxílico [3731-16-6] en 30 ml de tetrahidrofurano seco se agrega en forma de gotas 5.25 mmol de una solución de n-butil litio (1.6M en hexano) a -78° C. Después d agitación durante 15 minutos a -78° C, se agrega cloruro de trimetilsililo (0.67 mL, 5.25 mmol) en forma de gotas y agitación se continúa durante 30 minutos mientras que la solución se deja calentar a 0° C. La mezcla de reacción luego se enfría a -78° C y se transfiere (a través de una cánula) a una solución de 5 mmol de diisopropil-amida de litio preparada recientemente en 20 ml de tetrahidrofurano seco a -78° C. Después de agitación durante 30 minutos a -78° C, se agregan 5.25 mmol de éster de etilo de ácido 2-bromoacético [105-36-2] en forma de gotas y agitación se continua durante 1 hora mientras que la solución se deja calentar a 0° C. La reacción se apaga por la adición de solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae con éter de dietilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor R_f.

Ejemplo 7

3'- (3-Tienil)-6,7-dihidro-2'H,5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,5'- [1,3] oxazolidin] -2'-ona

El compuesto del título se obtiene mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,7-dihidro- 2'H,5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,5'- [1,3] oxazolidin] - 2'-ona, y se identifica sobre la base del valor Rf.

Los materiales de partida se preparan como sigue:

- 5 a) 6,7-Dihidro-2'H,5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,5'- [1,3] oxazolidin] -2'-ona

Una solución de 1.00 mmol de 8-aminometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a] piridin-8-ol en 5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 1.00 mmol de N,N'- carbonildiimidazol. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas y luego se evapora. A partir del residuo se obtiene el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) y se identifica sobre la base del

10 valor Rf.

- b) 8-Aminometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a] piridin-8-ol

Se toman hasta 3 mmol de 8-azidometil-5,6,7,8- tetrahidroimidazo [1,5-a] piridin-8-ol en 10 ml de metanol y la solución se mezcla con 0.30 mmol de 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogena con un hidrógeno presión de 1 bar a 22° C durante 1-10 horas. El catalizador se filtra sobre

15 Hyflo y el filtrado se evapora. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor Rf.

- c) 8-Azidometil-5,6,7,8- tetrahidroimidazo[1,5-a] piridin-8-ol

Una solución de 5 mmol de 6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,2'-oxirano] en 15 ml de N,N- dimetilformamida se mezcla con 10 mmol de azida de sodio y la mezcla de reacción se

20 calienta a 60° C durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter de metilo de terc-butilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor Rf.

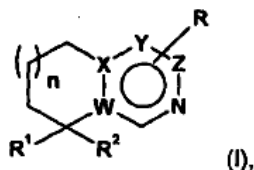
- d) 6,7-Dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-8,2'-oxirano]

25 Se lava hidróxido de sodio (22 mmol) con pentano se mezcla bajo argón con 20 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se calienta a 60° C durante una hora y luego se diluye con 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a 0° C y se agrega una solución de 21 mmol de yoduro de trimetil-sulfonio en 5 ml de N,N-dimetilformamida a 0° C, después de lo cual la mezcla se agita durante 10 minutos. Se agrega una solución de 20 mmol de 6,7-dihidro- 5H-imidazo [1,5-a] piridin-8-

30 ona [426219-51-4] en 5 ml de N,N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agita a 60° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución salina fría y se extrae con éter de metilo de terc- butilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. A partir del residuo se identifica el compuesto del título por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F) sobre la base del valor Rf.

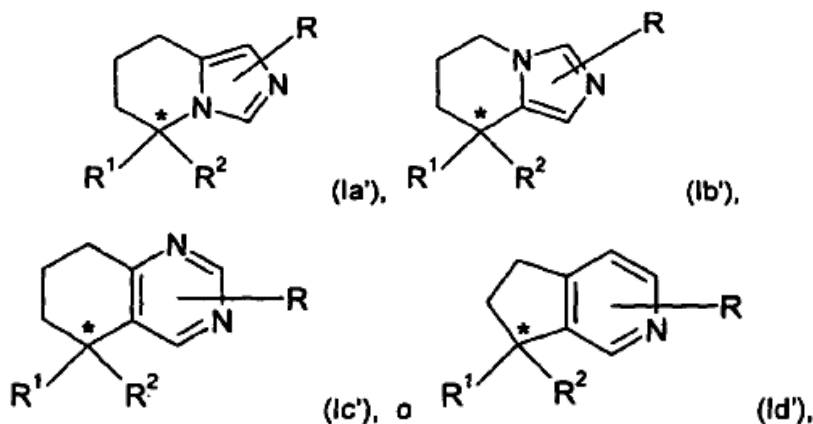
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general



en la que

- 5 W es C o, si Z es un enlace y X es C, W es alternativamente N;
 X es C o, si Z es un enlace, X es alternativamente N;
 Y es C o, si Z es C, Y es alternativamente N;
 Z es C o un enlace;
 el anillo que contiene Y es insaturado al máximo;
 10 R es hidrógeno, alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8-alquilo C0-C4, halógeno, tri-alquilsililo C1-C4, deuterio o trifluorometilo;
 R1 junto con R2 es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 14 miembros, cuyos anillos se pueden sustituir por 1-4 alquilo C1-C8, alquilcarbonilo C0-C8, halógeno, ciano-
 15 alquilo C0-C6, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilcarbonilamino C0-C8, alquilcarbonilo C0-C8-alquilamino C1-C8, carbamoilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo C1-C8, carboxi-alquilo C0-C4, alcoxi C1-C8, alcoxicarbonilo C1-C8, arilo, Heterociclilo, arilcarbonilo o heterociclicarbonilo, es posible para arilo y heterociclilo ser no sustituido o sustituido por 1-4 alquilo C1-C8, alquilcarbonilo C0-C8, halógeno, ciano-alquilo C0-C6, oxo, trifluorometilo,
 20 trifluorometoxi, alquilcarbonilamino C0-C8, alquilcarbonilo C0-C8-alquilamino C1-C8, carbamoilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo C1-C8, carboxi- alquilo C0-C4, alcoxi C1-C8 o alcoxicarbonilo C1-C8;
 n es un número 0, 1 o 2;
 y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente útiles.
- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque este se conforma a las fórmulas generales



- 30 las definiciones de los sustituyentes R, R1 y R2 es como se especifica para los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y "*" que denota un átomo de carbono asimétrico.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R es hidrógeno o deuterio.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R1 junto con R2 es carbociclilo C5-C7 monocíclico, carbociclilo C9-C11 bicíclico, pirrolidinilo o piranilo, tales radicales pueden ser sustituidos por 1-4 oxo, ciano-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C0-C8, heterociclilo o heterocicililcarbonilo, es posible para heterociclilo ser sustituido por alquilo C1-C8, halógeno, ciano o alquilcarbonilo C0-C8.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R1 junto con R2 es ciclohexilo, decalinilo, pirrolidinilo o piranilo, tales radicales pueden ser sustituidos por 1-4 oxo, ciano-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C0-C8, heterociclilo o heterocicililcarbonilo, es posible para heterociclilo ser sustituido por alquilo C1-C8, halógeno, ciano o alquilcarbonilo C0-C8.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es un número 0 o 1.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R es hidrógeno o deuterio; y R1 junto con R2 es ciclohexilo, decalinilo, pirrolidinilo o piranilo, tales radicales pueden ser sustituidos por 1-4 oxo, ciano-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C0-C8, heterociclilo o heterocicililcarbonilo, es posible para heterociclilo ser sustituido por alquilo C1-C8, halógeno, ciano o alquilcarbonilo C0-C8.
8. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento.
9. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento humano para prevenir, retrasar el progreso de o tratar estados patológicos que son originados completamente o parcialmente por hiperaldosteronismo.
10. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento humano para evitar o retrasar el progreso de o tratar estados patológicos que son originados completamente o parcialmente por excesiva liberación de cortisol.
11. un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y excipientes convencionales.
12. Una combinación farmacéutica en la forma de un producto o equipo compuesto de componentes individuales que consisten de a) un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y b) de por lo menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto que reduce la presión sanguínea, inotrópico, metabólico o que disminuye los lípidos.