



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

(21) **PI0611315-0 A2**

(22) Data de Depósito: 30/05/2006
(43) Data da Publicação: 22/02/2011
(RPI 2094)



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

(54) Título: **COMPOSTOS ESPIRO HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE**

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2005 CH 00923/05

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

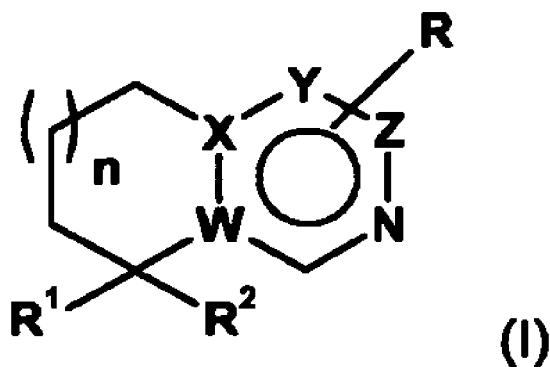
(72) Inventor(es): Aleksandar Stojanovic, Christiane Marti, Christoph Schumacher, Michael Quirnbach, Nathalie Jotterand, Peter Herold, Robert Mah, Vincenzo Tschinke

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062696 de 30/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/128853 de 07/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS ESPIRO HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE. A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I) em que R, R¹, R², W, X, Y, Z e n têm as definições elucidadas com mais detalhe no relatório descritivo, a um processo para a preparação dos mesmos e ao uso destes compostos como medicamento, particularmente como inibidores de aldosterona sintase.



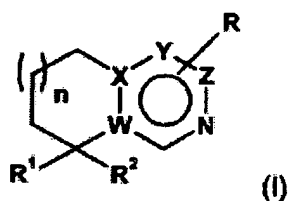
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ESPIRO HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a novos heterociclos, a processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção, a produtos farmacêuticos que compreendem os mesmos e ao uso dos mesmos como ingredientes farmacêuticos ativos, particularmente como inibidores de aldosterona sintase.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção primeiro fornece compostos de fórmula geral



em que

W é C ou, se Z for uma ligação e X for C, W é alternativamente
15 N;

X é C ou, se Z for uma ligação, X é alternativamente N;

Y é C ou, se Z for C, Y é alternativamente N;

Z é C ou uma ligação; o anel que contém Y sendo máximo insaturado;

20 R é hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi-C₀-C₄-alquila, halogênio, tri-C₁-C₄-alquilsilila, deutério ou trifluorometila;

R¹ juntamente com R² é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5-14 elementos, cujos anéis podem ser substituídos por 1-4 C₁-C₈-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, halogênio, ciano-C₀-C₆-alquila, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, C₀-C₈-alquilcarbonilamino, C₀-C₈-alquilcarbonil-C₁-C₈-alquilamino, carbamoila, mono- e di-C₁-C₈-alquilaminocarbonila, carbóxi-C₀-C₄-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcoxycarbonila, arila, heterociclila, arilcarbonila ou heterociclicarbonila, sendo possível que arila e heterociclila sejam não

substituídos ou substituídos por 1-4 C₁-C₈-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, ha-
logênio, ciano-C₀-C₆-alquila, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, C₀-C₈-alquil-
carbonilamino, C₀-C₈-alquilcarbonil-C₁-C₈-alquilamino, carbamoíla, mono- e
5 alcoxycarbonila;

n é um número 0, 1 ou 2;

e sais dos mesmos, de preferência sais dos mesmos farmaceuticamente
úteis.

O termo arila representa um hidrocarboneto aromático que con-
10 têm geralmente 5-14, de preferência 6-10, átomos de carbono e é, por e-
xemplo, fenila ou naftila, por exemplo, 1- ou 2- naftila. É dada a preferência
a arila que tem 6-10 átomos de carbono, particularmente fenila ou 1-
ou 2-naftila. Os radicais citados podem não ser substituídos ou podem ser
substituídos uma ou mais vezes, tais como uma vez ou duas vezes, em cujo
15 caso o substituinte pode estar em qualquer posição, tal como na posição o,
m ou p do radical fenila ou na posição 3 ou 4 do radical 1- ou 2-naftila e pode
haver também dois ou mais substituintes idênticos ou diferentes.

Um anel carbocíclico (carbociclila) de 5-14 elementos é um sis-
tema de anel monocíclico saturado ou não saturado, de 5-8 elementos, mais
20 preferivelmente de 6 elementos, um sistema de anel bicíclico saturado ou
não saturado, de 9-11 elementos e também um sistema de anel tricíclico
saturado ou não saturado, de 7-14 elementos. Os radicais citados podem ser
não substituídos ou podem ser substituídos uma ou mais vezes, tais como
uma vez ou duas vezes e pode haver também dois ou mais substituintes
25 idênticos ou diferentes.

Um anel monocíclico, carbocíclico, saturado de 4-8 elementos é,
por exemplo, ciclohexila.

Um anel saturado, bicíclico, carbocíclico, 9-11-elementos é, por
exemplo, decalinila.

30 O termo heterociclila representa um sistema de anel monocíclico
saturado ou não saturado, de 4-8-elementos, mais preferivelmente de 5 ele-
mentos, para um sistema de anel bicíclico saturado ou não saturado, de 7-12

elementos, mais preferivelmente 9-10 elementos e também para sistema de
 anel tricíclico saturado ou não saturado, de 7-12 elementos, em cada caso
 contendo um átomo de N, O ou S em pelo menos um anel, sendo possível
 também que um átomo de N, O ou S adicional esteja presente em um anel e
 5 os heteroátomos estando separados de preferência por pelo menos um áto-
 mo de carbono. Os radicais citados podem ser não substituídos ou podem
 ser substituídos uma ou mais vezes, tais como uma vez ou duas vezes e
 pode haver também dois ou mais substituintes idênticos ou diferentes.

O heterociclil- C_0 - C_4 -alquil monocíclico insaturado é, por exem-
 10 plo, pirrolila, tiofenila, tiazolila ou oxazolila.

O heterociclil- C_0 - C_4 -alquila monocíclico saturado é, por exemplo,
 pirrolidinila ou piranila.

O heterociclil- C_0 - C_4 -alquil bicíclico insaturado é, por exemplo,
 4,5,6,7-tetrahidroisobenzo-furanila, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolila, benzofu-
 15 ranila, benzotiofenila, isoquinolila ou quinolila.

C_1 - C_8 -Alquila pode ser linear ou ramificado e/ou em ponte é, por
 exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundário,
 butila terciário ou um grupo pentila, hexila ou heptila.

C_1 - C_8 -Alcóxi é, por exemplo, C_1 - C_5 -alcóxi, tais como metóxi, etó-
 20 xi, propilóxi, isopropilóxi, butilóxi, isobutilóxi, butilóxi secundário, butilóxi ter-
 ciário ou pentilóxi, porém também pode ser um grupo hexilóxi ou heptilóxi.

C_1 - C_8 -Alcóxi- C_0 - C_4 -alquila é, por exemplo, além das definições
 citadas para C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_5 -alcóxi- C_1 - C_4 -alquila, tais como metoxietila,
 etoxietila, propiloximetila, isopropilóxi- butila, butiloximetila, iso butil oxietila,
 25 butiloxipropila secundário, butiloxibutila terciário ou pentiloximetila, porém
 também pode ser um grupo hexiloximetila ou heptiloximetila.

C_1 - C_8 -Alcoxycarbonila é, de preferência C_1 - C_5 -alcoxycarbonila,
 tais como metoxycarbonila, etoxycarbonila, propiloxycarbonila, isopropiloxicar-
 bonila, butiloxycarbonila, isobutiloxycarbonila, butiloxycarbonila secundário ou
 30 butiloxycarbonila terciário.

C_0 - C_8 -Alquilcarbonila é, por exemplo, formila, acetila, propionila,
 propilcarbonila, isopropil- carbonila, butilcarbonila, isobutilcarbonila, butilcar-

bonila secundário ou butilcarbonila terciário.

Ciano- C_0 - C_6 -alquila pode derivar de alquila linear ou ramificado e/ou em ponte e é, por exemplo, ciano, cianometila, 2-cianoetila, 3-cianopropila, 2-cianoisopropila, 4-cianobutila, 2-ciano-butila terciário ou um grupo cianopentila ou cianohexila.

C_0 - C_8 -Alquilcarbonila é, por exemplo, formila, acetila, propionila, propilcarbonila, isopropilcarbonila, butilcarbonila, isobutilcarbonila, butilcarbonila secundário ou butilcarbonila terciário.

Carbóxi- C_1 - C_4 -alquila é, por exemplo, carboximetila, 2-carboxietila, 2- ou 3-carboxipropila, 2-carbóxi-2-metilpropila, 2-carbóxi-2-etilbutila ou 4-carboxibutila, especialmente carboximetila.

Mono- ou di- C_1 - C_8 -alquilaminocarbonila é, por exemplo, C_1 - C_4 -alquilaminocarbonila, tais como metilaminocarbonila, etilaminocarbonila, propilaminocarbonila ou butilaminocarbonila ou di- C_1 - C_4 -alquilaminocarbonila, tais como dimetilaminocarbonila, N-metil-N-etilamino-carbonila, dietilaminocarbonila, N-metil-N-propilaminocarbonila ou N-butil-N-metil-aminocarbonila.

C_0 - C_8 -Alquilcarbonilamino é, por exemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, butilcarbonilamino secundário ou butilcarbonilamino terciário.

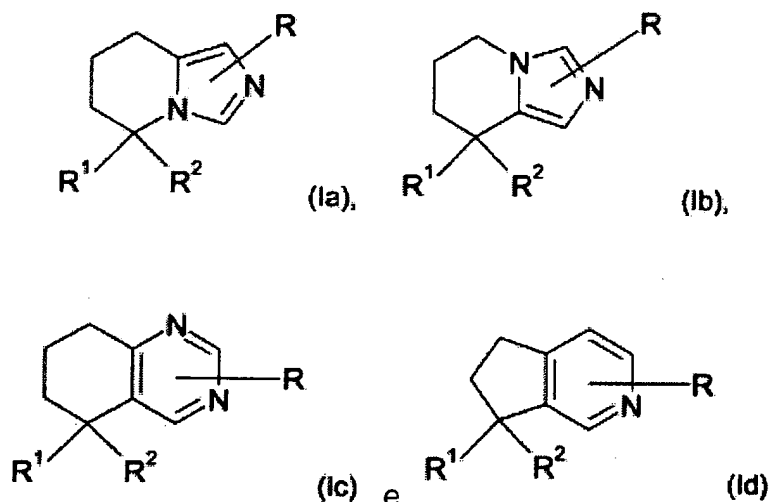
C_0 - C_8 -alquilcarbonil- C_1 - C_8 -alquilamino é, por exemplo, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil- secundário ou butilcarbonil-metilamino terciário, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil- secundário ou butilcarbonil-etilamino terciário, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil- secundário ou butilcarbonil-propilamino terciário ou formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil- secundário ou butilcarbonil-butilamino terciário.

Halogênio é, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os grupos de compostos especificados a seguir não deviam ser considerados como sendo fechados; ao contrário, partes destes grupos de

compostos podem ser substituídas uma pela outra ou pelas definições fornecidas acima ou podem ser omitidas, de uma maneira significativa, tais como para substituir definições mais generalizadas por definições mais específicas.

5 Os compostos preferidos de fórmula (I) são compostos de fórmulas gerais



e as definições dos substituintes R, R¹ e R² sendo como especificado por compostos de fórmula (I).

R é muito preferivelmente hidrogênio ou deutério.

10 R¹ é juntamente com R² de preferência C₅-C₇-carbociclila monocíclico, C₉-C₁₁-carbociclila bicíclico, pirrolidinila ou piranila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 oxo, ciano-C₀-C₆-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, heterociclila ou heterociclicarbonila, sendo possível que heterociclila seja substituída por C₁-C₈-alquila, halogênio, ciano ou C₀-C₈-alquilcarbonila.

15 n é de preferência um número 0 ou 1.

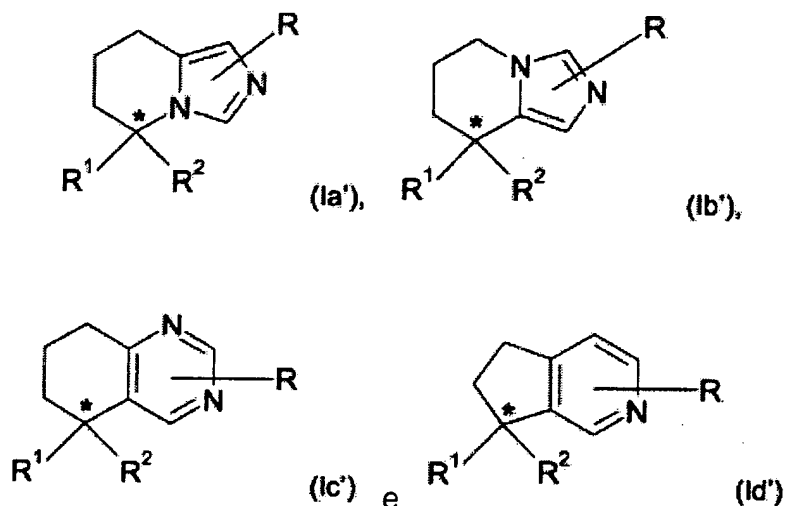
Preferência muito especial é, portanto dada, por exemplo, a compostos de fórmulas gerais (I), (Ia), (Ib), (Ic) e (Id) em que

R é hidrogênio ou deutério e

20 R¹ juntamente com R² são ciclohexila, decalinila, pirrolidinila ou piranila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 oxo, ciano-C₀-C₆-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, heterociclila ou heterociclicarbonila, sendo possível que heterociclila seja substituída por C₁-C₈-alquila, halogênio, ciano

ou C₆-C₈-alquilcarbonila.

Os compostos de fórmula (I) particularmente preferidos são aqueles de fórmulas gerais (Ia'-Id')



as definições dos substituintes R, R¹ e R², R³ sendo como especificado para os compostos de fórmula (I).

"*" representa um átomo de carbono assimétrico.

Os compostos de fórmula (I) que possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou racematos. Os compostos que têm um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diaestereômeros opticamente puros, misturas de diaestereômeros, racematos diaestereoméricos, misturas de racematos diaestereoméricos ou meso-compostos. A invenção abrange todas estas formas. Misturas de enantiômeros, racematos, misturas de diaestereômeros, racematos diaestereoméricos ou misturas de racematos diaestereoméricos podem ser fracionadas por métodos convencionais, tais como por resolução do racemato, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e similares.

Os compostos de fórmula (Ia'-Id') têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, que é marcado "*". Os compostos mencionados precisam ser entendidos como um composto simples que tem uma configuração específica em torno do átomo de carbono assimétrico designado. Se for usado um método de síntese que leva a compostos racêmicos, a resolução

do racemato é realizada de acordo com métodos convencionais, tais como via uma coluna de HPLC quiral. Os compostos de fórmula (Ia'-Id') como descrito na presente invenção exibem uma atividade inibidora acentuada de aldosterona sintase e/ou de 11- β -hidroxilase. A atividade mencionada acima pode, como bem sabe o perito na técnica e como descrito a seguir, ser determinada confortavelmente pelos ensaios celulares baseados na linhagem de célula adrenocortical humana NCI-H295R. No sistema de ensaio mencionado acima, os compostos de fórmula (Ia'-Id') têm uma atividade que é pelo menos 20 vezes melhor, porém de preferência 40 vezes melhor, do que as substâncias de fórmulas (Ia'-Id') com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado "**".

A expressão "sais farmacologicamente úteis" abrange sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares. Os sais de compostos que contêm grupos formadores de sal são, em particular, sais de adição de ácido, sais com bases ou então, se apropriado, se dois ou mais grupos formadores de sal estiverem presentes, são sais misturados ou sais internos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados analogamente aos processos de preparação conhecidos na literatura. Os detalhes das variantes de preparação específicas podem ser encontrados nos exemplos.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados em formas opticamente puras. A separação em antípodas é possível por métodos por si conhecidos, ou, de preferência, em um estágio precoce na síntese, por formação de sal com um ácido opticamente ativo tais como, por exemplo, ácido (+)- ou (-)- mandélico e separação dos sais diaestereoméricos por cristalização fracionada, ou, de preferência, em um estágio bastante tardio, por derivatização com um componente auxiliar quiral, tal como, por exemplo, cloreto de (+)- ou (-)-canfanila e separação dos produtos diaestereoméricos por cromatografia e/ou cristalização e clivagem subsequente da

ligação ao auxiliar quiral. Os sais diaestereoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, usando-se métodos espectroscópicos costumeiros, com espectroscopia de raios X representando um método particularmente apropriado.

- 5 Os sais são principalmente os sais farmacologicamente úteis ou não tóxicos de compostos de fórmula (I). Tais sais são formados, por exemplo, por compostos de fórmula (I) que contenham um grupo ácido, tais como um grupo carboxila ou sulfo e são, por exemplo, os sais dos mesmos com bases adequadas, tais como sais de metal não tóxico derivados dos metais
- 10 dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metal alcalino, especialmente sais de lítio, de sódio ou de potássio, sais de metal alcalino-terroso, sais de magnésio ou de cálcio, por exemplo, e também sais de zinco ou de amônio e adicionalmente sais formados com
- 15 aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou triálquilaminas não substituídas ou hidroxila-substituídas, especialmente alquilaminas mono-, di- ou triinferiores ou com bases de amônio quaternário, por exemplo, metil-, etil-, dietil- ou trietilamina, mono-, bis- ou tris (2-hidróxi-alquilaminas inferiores), tais como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris (hidroximetil) metilamina ou 2-hidróxi-butilamina terciária, N,N-di-inferior alquil-N-(hidróxi-inferior al-
- 20 quil) amina, tais como N,N-di-N-dimetil-N- (2-hidroxietil) amina ou N-metil-D-glucamina ou hidróxidos de amônio quaternário, tais como hidróxido de tetrabutylamônio. Os compostos de fórmula (I) que contêm um grupo básico, tais como grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, com ácidos inorgânicos adequados, por exemplo, tais como hidrácido, tais como ácido
- 25 clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico com substituição de um ou de ambos os prótons, ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico, por exemplo ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons ou com ácidos orgânicos carboxílico, sulfônico ou fosfônico ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, exemplos
- 30 sendo ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, áci-

do cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico e também aminoácidos, tais como α -aminoácidos e também ácido metanossulfônico, ácido etanosulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, 2- ou 3-fosfoglicerato, glicose 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfâmico (para formar ciclamatos) ou com outros compostos orgânicos ácidos, tais como ácido ascórbico. Os compostos de fórmula (I) que contêm grupos ácidos e básicos também podem formar sais internos.

O isolamento e a purificação também podem ser realizados usando-se sais farmaceuticamente inadequados.

Os compostos de fórmula (I) também incluem aqueles compostos em que um ou mais átomos foram substituídos por seus isótopos estáveis, não radioativos: por exemplo, um átomo de hidrogênio por deutério.

Os derivados de pró-fármaco dos compostos .presentemente descritos dos mesmos quando empregados *in vivo* liberam o composto original como um resultado de um processo químico ou fisiológico. Um pró-fármaco pode ser convertido no composto original, por exemplo, quando é alcançado um pH fisiológico ou como um resultado de conversão enzimática. Exemplos de derivados de pró-fármaco possíveis incluem ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, derivados S- e O-acila de tióis, alcoóis ou fenóis, o grupo acila sendo definido como acima. É dada preferência aos derivados de éster farmaceuticamente úteis que são convertidos por solvólise em um meio fisiológico ao ácido carboxílico original, tais como, por exemplo, alquil ésteres inferiores, cicloalquil ésteres, alquenil ésteres inferiores, benzil ésteres, alquil ésteres inferiores mono- ou dissustituídos, tais como ω -(amino, mono- ou dialquilamino, carboxila, alcóxicarbonila inferior)- alquil ésteres inferiores ou tais como α -(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilaminocarbonil) alquil ésteres inferiores; pivaloiloximetil ésteres e ésteres similares são usados convencionalmente com derivados de éster desta espécie.

Por causa da íntima relação entre um composto livre, um deriva-

do de pró-fármaco e um composto salino, um composto definido nesta invenção também inclui o seu derivado de pró-fármaco e forma de sal, desde que isto seja possível e apropriado.

5 A aldosterona é um hormônio esteroide que é sintetizado nas células da zona glomerulosa do córtex adrenal pela enzima aldosterona sintase (CYP11B2). A produção e a secreção de aldosterona é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), angiotensina II, íons de potássio e de sódio. A função biológica principal da aldosterona é a regulação do equilíbrio salino, com a aldosterona controlando a reabsorção de íons de sódio
10 proveniente do filtrado renal e a secreção de íons de potássio para dentro do filtrado renal. O estado de secreção excessiva de aldosterona, também chamado hiperaldosteronismo, pode levar a uma pressão sanguínea alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria, poldipsia, edemas, vasculite, aumento da formação de colágeno, fibrose e disfunção endotelial.

15 Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem o citocromo P450 enzima aldosterona sintase (CYP11 B2) e, portanto podem ser usados para tratar estados induzidos pela aldosterona. Os compostos descritos podem ser empregados para prevenção, retardando a progressão de ou tratamento de estados como hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda e - em particular - crônica, restenose cardiovascular, arteriosclerose, síndrome metabólica (síndrome X), adiposidade (obesidade), vasculite, hiperaldosteronismo primário e secundário, proteinúria, nefropatia, complicações diabéticas, tais como nefropatia diabética, infarto do miocárdio, doença cardíaca coronariana, aumento da
20 formação de colágeno, fibrose, variações do tecido vascular e coronariano (remodelagem), pressão sanguínea secundária a alta, disfunção endotelial e edemas secundários a esclerose, nefrose e insuficiência cardíaca congestiva.

O cortisol é hormônio esteroide que é sintetizado quase exclusivamente nas células da zona fasciculata do córtex adrenal pelo citocromo P450 enzima 11- β -hidroxilase (CYP11B1). A produção do cortisol é regulada pelo ACTH. A função biológica principal do cortisol é regular a produção e a
30

provisão de carboidratos para o cérebro e para os outros tecidos metabolicamente ativos. O aumento da produção e da secreção de cortisol é uma resposta fisiológica normal ao estresse e conduz à mobilização essencial de gorduras, proteínas e carboidratos para satisfazer a maior demanda de energia física. A liberação de cortisol cronicamente excessiva descreve a condição da síndrome de Cushing. A síndrome de Cushing pode surgir, por um lado como um resultado da hipersíntese do cortisol, que pode ser gerada por um tumor adrenocortical ou por outro lado como a consequência da estimulação excessiva do córtex adrenal por ACTH. A primeira forma é denominada hipercortisolismo primário, a segunda forma, hipercortisolismo secundário. Uma secreção de cortisol excessiva e persistente também pode acompanhar uma resposta de estresse, o que pode levar à depressão, hiperglicemia e a supressão do sistema imunológico.

Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem a enzima 11- β -hidroxilase (CYP11 B1) e podem, portanto, devido à inibição da síntese de cortisol, ser empregado para prevenção, retardando a progressão de ou o tratamento da síndrome de Cushing também as consequências físicas e metais da secreção de cortisol excessiva e persistente em estados de estresse. Conseqüentemente, também, os compostos podem ser empregados em estados tais como a síndrome de ACTH ectópico, a variação na massa adrenocortical, a doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) e complexo de Carney (CNC), anorexia nervosa, envenenamento crônico com álcool, síndrome da privação de nicotina ou de cocaína, síndrome do estresse pós-traumático, confusão mental depois de um acidente vascular cerebral e excesso de mineralocorticóide induzido por cortisol.

A inibição de aldosterona sintase (Cyp11B2) e de 11- β -hidroxilase (Cyp11 B1) e de aromatase (Cyp19) por compostos descritos acima pode ser determinada pelo ensaio *in vitro* a seguir:

A linhagem de célula NCI-H295R foi originalmente isolada de um carcinoma adrenocortical e foi caracterizada na literatura pela secreção estimulável de hormônios esteroidais e pela presença das enzimas essenciais para esteroidogênese. Desse modo, as células NCI-H295R têm Cyp11A (cli-

vagem da cadeia lateral de colesterol), Cyp11B1 (esteróide 11 β -hidroxilase), Cyp11 B2 (aldosterona sintase), Cyp17 (esteróide 17 α -hidroxilase e/ou 17,20-liase), Cyp19 (aromatase), Cyp21 B2 (esteróide 21 -hidroxilase) e 3 β -HSD (hidroxiesteróide desidrogenase). As células apresentam a propriedade fisiológica de células adrenocorticais fetais humanas zonalmente não diferenciadas que, entretanto, têm a capacidade de produzir os hormônios esteroideais que são formados nas três zonas fenotipicamente distinguíveis no córtex adrenal do adulto.

As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) são cultivadas em Meio Eagle'Ham F-12 Modificado de Dulbecco (DME/F12) que foi suplementado com Soro Ultroser SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, França), insulina, transferrina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) e antibióticos em vasos de cultura de célula de 75 cm² a 37°C e em uma atmosfera com 95% de ar - 5% de dióxido de carbono. As células são subsequentemente transferidas para formação de colônia em um recipiente para incubação com 24 cavidades. Elas são ali cultivadas em meio DME/F12, que é agora suplementado com albumina de soro bovino a 0,1% em vez de Ultroser SF, durante 24 horas. O experimento é iniciado por cultivo das células em meio DME/F12 que é suplementado com albumina de soro bovino a 0,1% e composto teste, na presença ou na ausência de estimulantes para a célula, durante 72 horas. A substância para o teste é adicionada em uma faixa de concentração de desde 0,2 nanomolar até 20 milimolares. Os estimulantes para a célula que podem ser usados são angiotensina II (10 ou 100 nanomolares), íons de potássio (16 milimolares), forskolin (10 micromolares) ou uma combinação de dois estimulantes. A excreção de aldosterona, cortisol, corticosterona e estradiol/estrone para o meio de cultura pode ser detectada e avaliada quantitativamente por anticorpos monoclonais específicos, comercialmente disponíveis em radioimunoensaios de acordo com as instruções dos fabricantes. A inibição da liberação de certos esteróides pode ser usada como uma medida da inibição da enzima respectiva pelos compostos para teste adicionados. A inibição dependente da dose de atividade enzimática

por um composto é calculada por meio de um gráfico de inibição que é caracterizado por uma IC_{50} .

Os valores de IC_{50} para compostos ativos para teste são confirmados por uma simples análise de regressão linear para construir gráficos de inibição sem dados de pesagem. O gráfico de inibição é calculado por adaptação de 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 a seguir:

$Y = (d-a)/((1 + (x/c)^{-b})) + a$ em que: a = nível de dados mínimos b = gradiente c = IC_{50} d = nível de dados máximos x = concentração de inibidor.

Os compostos da presente invenção apresentam efeitos inibidores a concentrações mínimas de aproximadamente 10^{-3} até aproximadamente 10^{-10} mol/l nos sistemas *in vitro*.

O efeito redutor da aldosterona dos compostos aqui descritos pode ser testado *in vivo* pelo protocolo a seguir:

Ratos machos adultos de Sprague Dawley pesando entre 125 e 150 gramas são mantidos, abrigados individualmente, sob as condições habituais de luz e temperatura. Às 16,00 horas no primeiro dia do experimento, os animais recebem uma injeção subcutânea do produto do depósito ACTH em uma dose de 1,0 mg/kg de peso (SYNACTEN-Depot, Novartis, Basiléia, Suíça). Estudos piloto demonstraram que a sua dose de ACTH aumentou significativamente a aldosterona e a corticosterona do plasma respectivamente 15 vezes e 25 vezes durante um período de pelo menos 18 horas. Às 8,00 horas na manhã do segundo dia, os animais, divididos nos grupos de teste de 5 animais, recebem a administração de água oralmente ou de um composto em uma faixa de dose variável de 0,01-10 mg/kg oralmente por ingestão forçada. Duas horas mais tarde, é retirado sangue em recipientes de Eppendorf tratados com EDTA. As amostras de plasma são obtidas por centrifugação do sangue e podem ser armazenadas a -20°C .

Um método alternativo para estimular a síntese de aldosterona é para ratos Wistar machos adultos, cateterizados, pesando entre 250 e 350

- gramas, a serem sujeitos a uma dieta de pouco sal durante 48 horas e tratados adicionalmente durante 16 horas e possivelmente com 2 horas de repetição adicional antes do início do experimento com 10 mg/kg de furosemida, administrado subcutaneamente ou intraperitonealmente. Estudos piloto de-
- 5 demonstraram que este pré-tratamento aumenta o nível de aldosterona no plasma desde 5 até 20 vezes durante um período de tempo de 12 - 24 horas. Os cateteres são implantados cronicamente nas carótidas dos animais e assim permitem a amostragem periódica de sangue de um volume de até 0,2 ml usando um AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suécia). O experimen-
- 10 to começa com a administração oral das substâncias teste em uma faixa de dose de 0,01 - 10 mg/kg. As amostras de sangue são retiradas com o AccuSampler 1 hora antes da administração das substâncias teste e subsequentemente depois de 2, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas. As amostras de sangue são anticoaguladas com heparina e centrifugadas.
- 15 As amostras de plasma de ambos os protocolos são testadas para o teor de esteróide em radioimunoensaios descritos anteriormente. A redução nos níveis de esteróide, tal como, por exemplo, de aldosterona, serve como uma medida da biodisponibilidade *in vivo* e da atividade de inibição pela enzima dos compostos aqui descritos.
- 20 A redução nos danos ao coração através da inibição de aldosterona sintase com compostos aqui descritos pode ser demonstrada *in vivo* pelo protocolo a seguir. O protocolo corresponde em grande parte à publicação (Rocha e outros, *Endocrinology*, Vol. 141, pp 3871- 3878, 2000).
- 25 Ratos Wistar machos adultos são abrigados individualmente e recebem livremente água potável disponível que contém 0,9% de cloreto de sódio durante o experimento. Três dias mais tarde, os animais são sujeitos a um dos três tratamentos a seguir. O Grupo I (grupo de controle de 8 animais) é tratado durante 14 dias com a substância química L-NAME (N-nitro-L-argi-
- 30 nina metil éster, Sigma, St. Louis, MO, USA) que inibe a óxido nítrico-sintase. No dia 11 deste tratamento, uma minibomba osmótica carregada com solução de cloreto de sódio é implantada subcutaneamente em cada animal. O Grupo II (L-NAME/AngII de 8 animais) é tratado com L-NAME du-

rante 14 dias. No dia 11 deste tratamento, uma minibomba osmótica carregada com solução de angiotensina II (AngII) é implantada subcutaneamente em cada animal. O Grupo III (L-NAME/Ang II/substância teste de 8 animais) é tratado similarmente ao grupo II porém recebe a substância teste em uma
5 faixa de dose diária de desde 0,2 até 10 mg/kg de peso do rato. A substância teste é para esta finalidade dissolvida em água destilada e administrada oralmente por ingestão forçada. Os Grupos I e II recebem apenas o veículo sem substância teste. O experimento é interrompido no dia 14 do tratamento com L-NAME. O L-NAME é administrado em uma concentração de 60
10 mg/100 mL na água potável com 0,9% de NaCl, levando a uma ingestão diária de aproximadamente 60 mg/kg. A angiotensina II é administrada por meio de uma minibomba osmótica de Alzet (modelo 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA). A minibomba é implantada subcutaneamente na nuca. A angiotensina II (humana e com uma pureza de peptídeo de 99%) é adquirida da Sigma
15 Chemical Co., St. Louis, MO e administrada em uma dose de 225 µg/kg/dia em solução de cloreto de sódio. A concentração de angiotensina II para carregamento das bombas é calculada na base de: a) a taxa média de bombeamento declarada pelo fabricante; b) o peso do corpo dos animais no dia antes da implantação das bombas e c) a dose planejada.

20 Os ratos são sacrificados no 14º dia. Os corações são removidos e os ventrículos/átrios são fatiados como "um pão de forma" para obter três amostras das seguintes regiões aproximadas do coração: superior, média e inferior. As amostras são fixadas em formalina tamponada a 10%. São cortadas seções de parafina e coradas com hematoxilina/eosina. As seções são
25 avaliadas por um único cientista que não esteja ciente da avaliação aos grupos. Uma seção proveniente de cada região do coração é analisada para cada rato. As partes específicas do coração (ventrículo esquerdo e direito e o septo) são avaliadas separadamente. A seção inteira é examinada histologicamente para danos ao miocárdio (sem levar em conta a gravidade) manifestados pela necrose do miócito, células inflamatórias, hemorragias e danos
30 gerais ao tecido. Os dados histológicos são avaliados na base de uma comparação dos grupos II e III, isto é, angiotensina II com e sem substância tes-

te. A avaliação das amostras pode ocorrer semiquantitativamente e ser representada na forma de uma tabela de pontos.

A redução na hipertensão e a diminuição dos danos ao coração e aos rins através da inibição da aldosterona sintase com os compostos aqui descritos pode ser apresentada *in vivo* pelo protocolo a seguir.

As investigações ocorrem em ratos machos de 4 semanas de idade, duplamente transgênicos (dTGR), que superexpressam tanto angiotensinogênio humano como renina humana e conseqüentemente desenvolvem hipertensão. Os ratos Sprague-Dawley (SD) de mesma faixa etária servem como animais para controle não hipertensivo. Os animais são divididos em grupos de tratamento e recebem substância teste ou veículo (controle) todo dia durante 3 - 4 semanas. Durante todo o estudo, os animais recebem alimentação padrão e água da bica à vontade.

A pressão sangüínea sistólica e diastólica e a taxa de batimentos cardíacos são medidas telemetricamente por meio de transdutores implantados, permitindo aos animais movimento livre e irrestrito. Os animais são colocados uma vez por semana em gaiolas de metabolismo para determinar a excreção de albumina na urina durante 24 horas. São medidas as dimensões do coração (massa do ventrículo esquerdo, diâmetro terminal diastólico e espessura da parede, espessura do septo, fração de encurtamento) e enchimento diastólico por ecocardiografia no início e no final do tratamento sob anestesia com isoflurano (modo M que registra no eixo curto e formação de imagem do tecido com Doppler por meio de um instrumento de ecocardiografia comercial que está equipado com uma sonda de 15 MHz). No final do estudo, os animais são sacrificados e os rins e o coração são removidos para determinar o peso e para investigações imunohistológicas (fibrose, macrófago/infiltração da célula T etc.).

Para se conseguir os efeitos desejados em um paciente a ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente ou enteralmente, tais como, por exemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, retalmente, subcutaneamente ou então por injeção direta da substância ativa localmente em tecidos ou tumores. O

termo paciente abrange espécies de mamíferos de sangue quente tais como, por exemplo, seres humanos, primatas, bovinos, cães, gatos, cavalos, ovelhas, camundongos, ratos e porcos. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou incorporados a um dispositivo para administração que garanta a liberação retardada do composto. A quantidade de substância a ser administrada pode variar em uma ampla faixa e representar cada dose eficaz. Dependendo do paciente a ser tratado ou do estado de saúde a ser tratada e do modo de administração, a dose da substância eficaz todo dia pode estar entre aproximadamente 0,005 e 50 miligramas por quilograma de peso do corpo, porém, de preferência está entre aproximadamente 0,05 e 5 miligramas por quilograma de peso do corpo todo dia.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados nas formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, cápsulas, pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, soluções, suspensões ou emulsões. A dose de uma forma farmacêutica sólida pode ser uma cápsula de gelatina dura habitual que pode estar cheia com ingredientes ativos e excipientes tais como lubrificantes e cargas, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Uma outra forma de administração pode ser representada pela formação de comprimidos com a substância ativa da presente invenção. A formação de comprimidos pode ocorrer com excipientes convencionais para formação de comprimidos, tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com aglutinante entre goma de acácia, amido de milho ou gelatina, agentes desintegradores tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona reticulada (PVPP) e lubrificantes tais como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

Exemplos de excipientes adequados para cápsulas de gelatina mole são óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos etc.

Exemplos de excipientes adequados para a produção de soluções e xaropes são água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose etc.

Para administração retal, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, supositórios. Exemplos de excipientes adequados para supositórios são óleos na-

turais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos etc.

Para administração parenteral, os compostos podem ser formulados como dosagem injetável do ingrediente ativo em um líquido ou em uma suspensão. As preparações habitualmente compreendem um solvente
5 estéril tolerado fisiologicamente que possa compreender uma emulsão de água-em-óleo, com ou sem tensoativo e outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Os óleos que podem ser usados para tais preparações são parafinas e triglicerídeos de origem vegetal, animal ou sintética, tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. Soluções
10 injetáveis geralmente compreendem veículos líquidos tais como, de preferência, água, soro fisiológico, dextrose ou soluções de açúcares relacionados, etanol e glicóis tais como propileno glicol ou polietileno glicol.

As substâncias podem ser administradas com um sistema de emplastro transdermal, como injeção em depósito ou implante se a formulação
15 tornar possível a liberação retardada do ingrediente ativo. A substância ativa pode ser comprimida como grânulos ou a cilindros estreitos e ser administrada subcutaneamente ou intramuscularmente como injeção em depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos podem também compreender conservantes, solubilizadores, substâncias para aumento de viscosidade, estabilizadores, agentes umidificadores, emulsificantes, adoçantes, colorantes, agentes aromatizantes, sais para a variação da pressão osmótica, tamponadores, agentes para aplicação de revestimento ou antioxidantes. Eles podem
20 compreender outras substâncias terapêuticamente valiosas, também.

25 Os compostos da invenção aqui descritos permitem os seguintes métodos de uso:

- como combinação terapêutica na forma de um produto ou de um kit que é composto de componentes individuais que consistem de um composto aqui descrito, na forma livre ou como sal farmacêuticamente útil e
30 pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tenha um efeito de diminuição de pressão sangüínea, inotrópico, antidiabético, redutor de obesidade ou redutor de lipídeos, que pode ser usada simultaneamente ou

seqüencialmente. O produto e o kit podem compreender instruções para uso.

- como método para uso combinado, tais como, por exemplo, simultaneamente ou em sucessão seqüencial, de uma quantidade terapêutica-
5 camente eficaz de um composto aqui descrito, em forma de sal livre ou farmacologicamente útil e de um segundo ingrediente ativo com efeito de diminuição de pressão sangüínea, inotrópico, antidiabético, redutor de obesidade ou redutor de lipídeos.

Os compostos aqui descritos e sais dos mesmos farmacologicamente úteis podem ser usados em combinação com

(i) um ou mais ingredientes ativos redutores de pressão sangüínea, tais como, exemplo:

- inibidores de renina tais como aliskiren;
- bloqueadores de receptores de angiotensina II tais como candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan etc.;
- 15 - inibidores de ACE tais como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril etc.;
- antagonistas para cálcio tais como nifedipina, nicardipina, verapamil, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, gallopamil etc.;
- 20 - diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona etc.;
- bloqueadores de receptores de aldosterona tais como espironolactona, eplerenona;
- 25 - bloqueadores de receptores de endotelina tais como bosentan;
- inibidores de fosfodiesterase tais como amrinona, sildenafil;
- vasodilatadores diretos tais como dihidralazina, minoxidil, pinacidil, diazoxida, nitroprussida, flosequinan etc.;
- 30 - bloqueadores de α - e β -receptores tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;

- inibidores neutros de endopeptidase (NEP);
 - simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina
- (ii) um ou mais agentes que tenham atividade inotrópica, tais como, por exemplo:
- glicosídeos cardíacos tais como digoxina;
 - estimuladores de β -receptor tais como dobutamina-hormônio da tireóide tal como tiroxina
- (iii) um ou mais agentes que tenham atividade antidiabética, tais como, por exemplo:
- insulinas tais como insulina aspart, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina e outros derivados de insulina de ação rápida, média e longa e combinações
 - sensibilizadores de insulina tais como rosiglitazona, pioglitazona;
 - sulfoniluréias tais como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburida etc.;
 - biguanidas tais como metformina;
 - inibidores de glucosidase tais como acarbose, miglitol;
 - meglitinidas tais como repaglinida, nateglinida;
- (iv) um ou mais ingredientes redutores de obesidade, tais como, por exemplo:
- inibidores de lipase tais como orlistat;
 - supressores de apetite sibutramina, fentermina;
- (v) um ou mais ingredientes para redução de lipídeo, tais como, por exemplo,
- inibidores de HMG-CoA redutase tais como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina etc.;
 - derivados de fibrato tais como fenofibrato, gemfibrozil etc.;
 - ingrediente ativos de ligação com ácido da bile tais como colestipol, colestiramina, colessevelam
 - inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe
 - ácido nicotínico tais como niacina e outros agentes que são

adequados para o tratamento de pressão sangüínea alta, insuficiência cardíaca ou distúrbios vasculares associados à diabete e distúrbios renais, tais como insuficiência renal aguda ou crônica, em seres humanos e animais.

Tais combinações podem ser usadas separadamente ou em produtos que compreende um grande número de componentes.

Os compostos aqui descritos e sais dos mesmos farmacêuticamente úteis podem ser usados adicionalmente em combinação com

(i) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de aldosterona no plasma (PAC, concentração de aldosterona no plasma)

(ii) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de renina no plasma (PAC, concentração de renina no plasma)

(iii) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa da atividade de renina no plasma (PRA, atividade de renina no plasma)

(iv) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de aldosterona/renina no plasma (ARC, concentração de aldosterona renina)

(v) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa da atividade de aldosterona/renina no plasma (ARR, razão da atividade de aldosterona para renina)

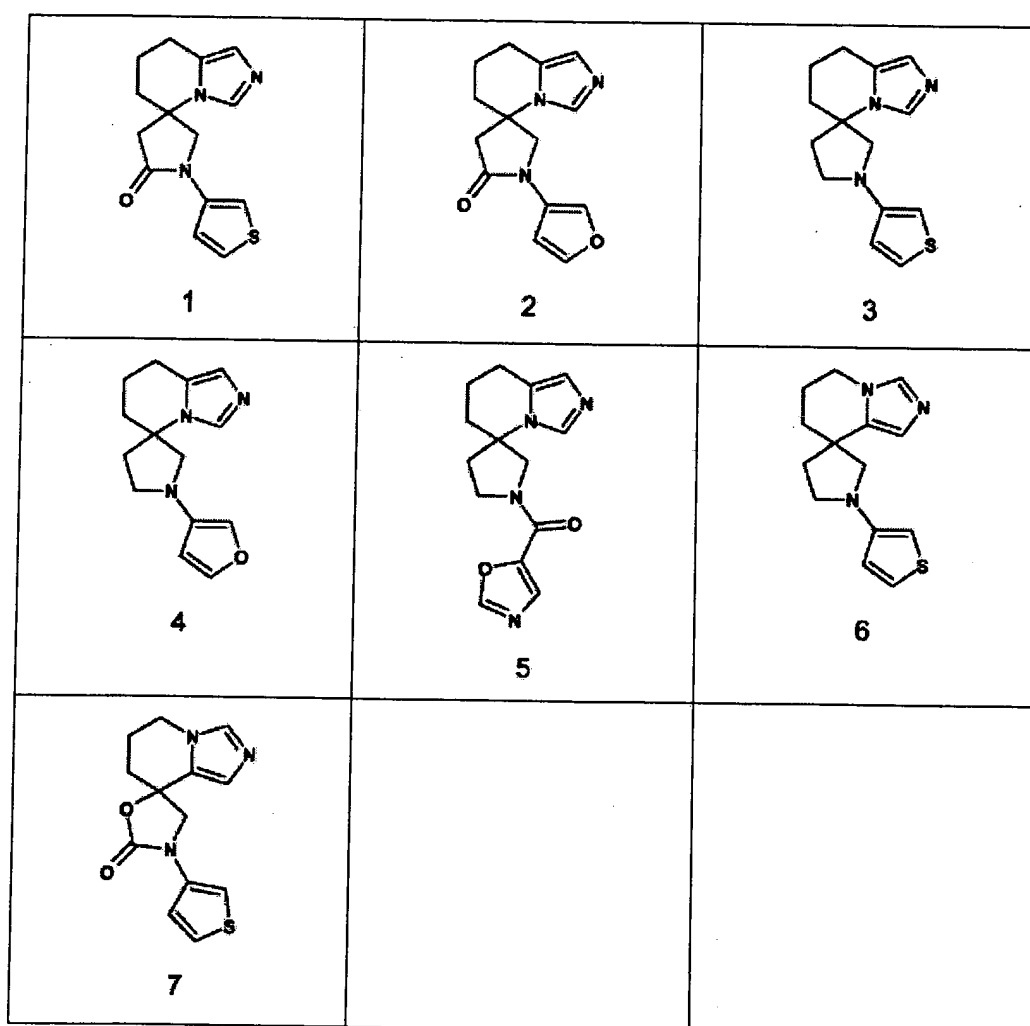
(vi) um sistema teste para diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de cortisol no plasma (PCC, concentração de cortisol no plasma)

Tais combinações de diagnóstico-terapia podem ser usadas separadamente ou em produtos que compreendem um grande número de componentes.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius, as pressões em mbar. A não ser se for mencionado de outra maneira, as reações ocorrem à tempera-

tura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa, por exemplo, que Rf é encontrado no sistema solvente A tendo o valor xx. A proporção de solventes um para o outro é sempre apresentada em frações em volume. Os nomes químicos dos produtos finais e intermediários foram gerados com a ajuda do programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature). Os nomes químicos dos espiro-compostos foram gerados com a ajuda do programa ACD-Name



Sistemas de fase móvel em cromatografia em camada fina:

A Diclorometano

B Diclorometano-metanol = 99:1

C Diclorometano-metanol = 98:2

D Diclorometano-metanol = 97:3

E Diclorometano-metanol = 96:4

F Diclorometano-metanol = 95:5

- G Diclorometano-metanol = 9:1
 H Diclorometano-metanol = 4:1
 I Diclorometano-metanol-água-ácido acético conc. = 170:26:3:1
 J Diclorometano-metanol-água-ácido acético conc. = 150:54:10:1
 5 K Diclorometano-metanol-conc. amônia a 25% = 97:3:1
 L Diclorometano-metanol-conc. amônia a 25% = 95:5:1
 M Diclorometano-metanol-conc. amônia a 25% = 90:10:1
 N Diclorometano-metanol-conc. amônia a 25% = 200:10:1
 O Diclorometano-metanol-conc. amônia a 25% = 200:20:1
 10 P Acetato de etila
 Q Acetato de etil-heptano = 3:1
 R Acetato de etil-heptano = 2:1
 S Acetato de etil-heptano = 1:1
 T Acetato de etil-heptano = 1:2
 15 U Acetato de etil-heptano = 1:3
 V Acetato de etil-heptano = 1:4
 W Acetato de etil-heptano = 1:5
 X Acetato de etil-heptano = 1:6
 Y Acetato de etil-heptano = 1:10
 20 Z Tolueno/acetato de etila = 1:1 AA Tolueno/metanol = 6:1
 HPLC gradientes em Hypersil BDS C-18 (5 µm); coluna: 4 x 125 mm: 95% água*/5% acetonitrila* a 0% água*/100% acetonitrila* em 10 minutos + 2 minutos (1 ml/minuto) *contém 0,1% ácido trifluor acético
 As abreviações usadas são as seguintes:
 25 R_f razão da distância percorrida por uma a substância para a distância do eluente desde o ponto de partida em cromatografia em camada fina
 R_t tempo de retenção de uma substância em HPLC (em minutos) p.f. ponto de fusão (temperatura)
 30 Exemplo 1
1'-(3-Tienil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin]-5'-ona

Uma mistura que consiste em 0,1 mmol de iodeto de cobre (I) e 4,3 mmols de carbonato de potássio é misturada com 3 ml de 1,4-dioxana, 0,1 mmol de trans-N,N- dimetilciclohexanodiamina racêmica, 1,0 mmol de 3-bromotiofen [872-31-1] e 1,0 mmol de 7,8- dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo
5 [1,5-a] piridina-5,3'-pirrolidin]-5'-ona. A mistura da reação é aquecida até 110°C durante 24 horas, resfriada até a temperatura ambiente e concentra-
da. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

O material de partida é preparado como a seguir:

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

Uma mistura de 1,9 mmol de 6,7,8,8a-tetrahidro-1H.5'H-espiro [imidazo [1,5-a] piridina-5,3'- pirrolidin]-5'-ona e 3 g de dióxido de manganês em 50 ml de tolueno é aquecida em refluxo durante 1,5 hora. A mistura da
15 reação é resfriada até a temperatura ambiente, o sólido é isolado por filtra-
ção sobre Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto do título é obtido do resíduo por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e identificado na base do valor de R_f.

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

20 Uma solução de 31 mmols de 7-aminometil-2,6-diazaespiro[4.5] decan-3-ona e 31 mmols N,N-dimetilformamida dimetil acetal em 50 ml de diclorometano é aquecida em refluxo durante 6 horas. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e evaporada. O composto do título bruto é identificado pelo resíduo na base do valor de R_f. O composto do título é
25 usado sem purificação adicional no próximo estágio.

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

Uma suspensão de 5,590 mmols de cloridrato de ácido (2,6-bis-aminometilpiperidin-2-il) de acético e 22,340 mmols de N-etildiisopropilamina em 20 ml de acetato de etila é misturada gota a gota a 0°C com uma solução
30 de 11,170 mmols de anidrido propilfosfônico (T3P®) (50% peso/peso em acetato de etila). A mistura da reação é subsequente agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Ela é misturada com água (20 ml), a fase

orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3 x). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e identificado na base do valor de R_f.

5 d) Cloridrato do ácido (2,6-bis-aminometilpiperidin-2-il) acético

Uma solução de 6,00 mmols de (1-benzil-2,6-dicianopiperidin-2-il) acetato de terc-butila em 40 ml de metanol é misturada com 2 ml de ácido clorídrico aquoso a 37% de concentração e 0,600 g de 10% Pd/C. A mistura da reação é hidrogenada com 4 bar de hidrogênio a 22°C durante 18 horas.

- 10 A mistura da reação é filtrada sobre Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto do título bruto é identificado do resíduo na base do valor de R_f. O composto do título é usado sem purificação adicional no próximo estágio.

e) (1-Benzil-2,6-dicianopiperidin-2-il)acetato de terc-butila

- Uma solução de 378,000 mmols de diisopropilamina em 180 ml de tetrahydrofurano é misturada gota a gota a -78°C com 179,000 mmols de n-butil lítio (1,6 M em hexano). A solução amarelada é agitada a -20°C durante 30 minutos então resfriada novamente até -78°C. Esta solução é misturada gota a gota a -78°C com uma solução de 126,000 mmols de 1-benzil piperidina-2,6-dicarbonitrila [98195-08-5] e 138,600 mmols de triamida hexametilfosfórica em 50 ml de tetrahydrofurano. A mistura é subsequente agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Então uma solução de 130,000 mmols de bromoacetato de terc-butila em 50 ml de tetrahydrofurano é adicionada gota a gota. A mistura é subsequentemente agitada a -78°C durante uma hora, o banho de resfriamento é removido e a temperatura é deixada aumentar lentamente durante toda a noite até a temperatura ambiente. A mistura da reação é misturada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, a fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída repetidamente com dietil éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e identificado na base do valor de R_f.
- 15
- 20
- 25
- 30

De acordo com o método descrito no Exemplo 1 o composto a

seguir é preparado analogamente:

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

5. Exemplo 3

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

Uma solução de 1,0 mmol de 1'-(3-tienil)-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro[imidazo[1,5-a]piridina-5,3'-pirrolidin]-5'-ona (Exemplo 1) em 10 ml de tetrahydrofurano é misturada com 3,0 mmols de uma solução de complexo de borano-tetrahydrofurano (1M em tetrahydrofurano). A mistura da reação é aquecida até 50°C e agitada durante toda a noite. Ela é deixada resfriar até a temperatura ambiente e então cuidadosamente misturada com 10 ml de metanol. Quando a liberação de gás estiver acabado, a mistura da reação é concentrada. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

Síntese 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]

Uma solução de 1,0 mmol de 7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-5,3'-pirrolidina] em 10 ml de tolueno é misturada com 2,0 mmols de 3-bromotiofeno, 3,0 mmols de terc-butóxido de sódio, 0,05 mmol de bis (dibenzilidenoacetona) de paládio e 0,05 mmol de tris-terc-butilfosfina. A suspensão é aquecida até 100°C durante 24 horas. Depois do final da reação a mistura é concentrada e o composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

O material de partida é preparado como a seguir:

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

Uma solução de 1,0 mmol de 7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-5,3'-pirrolidin]-5'-ona (Exemplo 1a) em 10 ml de tetrahydrofurano é misturada com 3,0 mmols de uma solução de complexo de borano-tetrahydrofurano (1M em tetrahydrofurano). A mistura da reação é aquecida

até 50°C e agitada durante toda a noite. Ela é deixada resfriar até a temperatura ambiente e então misturada cuidadosamente com 10 ml de metanol. Quando a liberação de gás estiver no final, a mistura da reação é concentrada.

- 5 O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

De acordo com o método descrito no Exemplo 3 o composto a seguir é preparado analogamente:

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

- 10 partindo de 1'-(3-furil-7,8-dihidro-5'H,6H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-5,3'-pirrolidina]-5'-ona (Exemplo 2)

Exemplo 5

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

- 15 1,5 mmol de ácido oxazol-5-carboxílico [118994-90-4] é dissolvido em 5 ml de dicloro-metano e a solução é misturada a 0°C com 1,6 mmol de clorenamina. A solução da reação é subsequente agitada à temperatura ambiente durante uma hora e então adicionada gota a gota a 0°C uma
- 20 solução de 1 mmol de 7,8-dihidro-6H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-5,3'-pirrolidina] (Exemplo 3a) e 2 mmols de trietilamina em 5 ml de diclorometano. A mistura da reação é subsequente agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, despejada em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (3 x). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e evaporados.
- 25 O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

Exemplo 6

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

- 30 Uma solução de 1,0 mmol de 6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-8,3'-pirrolidina] em 10 ml de tolueno é misturada com 2,0 mmols de 3-bromotiofeno, 3,0 mmols de terc-butóxido de sódio, 0,05 mmol de bis (dibenzilidenoacetona) de paládio e 0,05 mmol de tris-terc-butilfosfina.

A suspensão resultante é aquecida até 100°C durante 24 horas. Depois do final da reação a mistura é concentrada e o composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

5 Os materiais de partida são preparados como a seguir:

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

Uma solução de 1,00 mmol de 1'-benzil-6,7-dihidro-5H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-8,3'-pirrolidina] em 5 ml de metanol é misturada com 1 mmol de ácido clorídrico aquoso 2M e 0,10 g de 10% Pd/C. A mistura da
10 reação é hidrogenada com 100 kPa (1 bar) de hidrogênio a 22°C durante 18 horas. A mistura da reação é filtrada sobre Hyflo e o filtrado é evaporado. O resíduo é retirado em acetato de etila e a amina é liberada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são
15 secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

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

O composto do título é obtido por um método análogo àquele
20 descrito no Exemplo 1a e 1 b, partindo de C-(2-benzil-2,7-diazaespiro [4.5] dec-6-il) metilamina e identificado na base do valor de R_f.

c) C-(2-benzil-2,7-diazaespiro [4.5] dec-6-il) metilamina

1 mmol de 6-aminometil-2-benzil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila é dissolvido em 2 ml de diclorometano e a solução
25 é misturada com 2 ml de ácido trifluoroacético. A solução da reação é agitada à temperatura ambiente até que a conversão estivesse completa e então é despejada em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por
30 meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

d) 6-Aminometil-2-benzil-2,7-diazaspiro[4,5]decano-7-carboxilato de terc-

butila

1 mmol de 6-azido-2-benzil-2,7-diazaespiro[4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila é dissolvido em 5 ml de tetrahidrofurano. A solução é misturada com 1,5 mmol de trifenilfosfina e algumas gotas de solução a 25% de hidróxido de amônio e agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução da reação é evaporada e o composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

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

10 10 mmols de 2-benzil-6-metanossulfoniloximetil-2,7-diazaespiro [4.5]decano-7-carboxilato de terc-butila são dissolvidos em 20 ml de N,N-dimetilformamida e a solução é misturada com 15 mmols de azida de sódio. A mistura da reação é aquecida até 60°C durante 6 horas, então despejada em água e extraída com terc-butil metil éter. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e evaporados. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

f) 2-benzil-6-metanossulfoniloximetil-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butila

20 Uma solução de 10 mmols de 2-benzil-6-hidrooximetil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila em 30 ml de diclorometano é misturada a 0°C com 15 mmols de trietilamina, seguidos por 11 mmols de cloreto de metanossulfonila. A mistura da reação é agitada a 0°C durante uma hora e então à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura da reação é despejada em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e evaporados. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

g) 2-benzil-6-hidrooximetil-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila

Uma solução de 5 mmols de 2-benzil-6-metileno-2,7-diazaespiro

[4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila em 60 ml de tetrahidrofurano é misturada a 0°C com 10,6 mmols de 9-borabíciclo [3.3.1] nonano (0,5 M em tetrahidrofurano). A solução da reação é agitada a 60°C durante 15 horas e então resfriada até a temperatura ambiente. A solução é misturada com 50 ml cada de solução de hidróxido de sódio 3M e peróxido de hidrogênio a 30%. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Subseqüentemente as fases são separadas e a fase aquosa é saturada com carbonato de potássio e extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

h) 2-benzil-6-metileno-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butila

8,7 mmols de 2-benzil-6-oxo-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila são dissolvidos em uma mistura de 75 ml de tolueno e 0,75 ml de piridina. A solução é misturada com 10,0 mmols de bis (ciclopentadienil) dimetil titânio [1271-66-5] e aquecida até 70°C durante 20 horas. A solução da reação é evaporada e o resíduo é retirado em pentano. A mistura é filtrada sobre Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

i) 2-benzil-6-oxo-2,7-diazaespiro [4.5] decano-7-carboxilato de terc-butila

Uma solução de 1 mmol de 2-benzil-2,7-diaza-espiro[4.5] decan-6-ona em 5 ml de acetonitrila é tratada com 2,2 mmols de N,N-dimetilaminopiridina e 2,2 mmols de dicarbonato de diterc-butila. A mistura da reação é agitada durante 48 horas à temperatura ambiente, então despejada em água e extraída com terc-butil metil éter (3 X). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

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

Uma solução de 1 mmol de 3-(2-metanossulfonilóxi-etil)-2-oxo-piperidin-3-ilmetil éster do ácido metanossulfônico e 3 mmols de benzilamina

em 5 ml de dioxana é aquecida até 60°C durante 30 horas. A mistura da reação é diluída com terc-butil metil éter e lavada com salmoura. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

k) 3-(2-metanossulfonilóxi-etil)-2-oxo-piperidin-3-ilmetil éster do ácido metanossulfônico

Uma solução de 1 mmol de 3-(2-hidróxi-etil)-3-hidroximetil-piperidin-2-ona em 3 ml de diclorometano é misturada a 0°C com 3 mmols de trietilamina, seguida por 2,2 mmols de cloreto de metanossulfonila. A mistura da reação é agitada a 0°C durante uma hora e então à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura da reação é despejada em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (2x). Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e evaporados. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

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

Uma solução de 1 mmol de etil éster do ácido 3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-piperidina-S-carboxílico, 1 mmol de cloreto de cálcio e 5 ml de metanol é resfriada até 0°C e tratada com uma porção de 1 mmol de borohidreto de sódio, mantendo a temperatura a 0 - 5°C com resfriamento durante 2 horas. A mistura é deixada aquecer até a temperatura ambiente durante toda a noite. Os sólidos são filtrados e lavados com metanol. O filtrado de metanol é concentrado. O resíduo é triturado com dietil éter e decantado. O resíduo é tratado com água e o sólido separado é filtrado e lavado com água. Os filtrados aquosos são saturados com carbonato de potássio e extraídos com diclorometano (3 X) e cloreto de metileno. Os extratos orgânicos são combinados e secos sobre carbonato de potássio, filtrados e concentrados. O composto do título bruto é identificado pelo resíduo na base do valor de R_f. O composto do título é usado sem purificação adicional no próximo estágio.

l) Etil éster do ácido 3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-piperidina-3- carboxílico

A uma solução agitada de 5 mmols de etil éster do ácido 2-oxo-piperidina-3- carboxílico [3731-16-6] em 30 ml de tetrahydrofurano seco são adicionados gota a gota 5,25 mmols de uma solução de n-butil lítio (1,6 M em hexano) a - 78°C. Depois de agitação durante 15 minutos a - 78°C, é adicionado cloreto de trimetilsilila (0,67 ml, 5,25 mmols) gota a gota e a agitação continua durante 30 minutos enquanto a solução é deixada aquecer até 0°C. A mistura da reação é então resfriada até -78°C e transferida (por meio de cânula) para uma solução de 5 mmols de diisopropilamida de lítio recém-preparada em 20 ml de tetrahydrofurano seco a - 78°C. Depois da agitação durante 30 minutos a - 78°C, são adicionados 5,25 mmols de etil éster de ácido 2-bromoacético [105-36-2] gota a gota e a agitação continua durante 1 hora enquanto a solução é deixada aquecer até 0°C. A reação é resfriada por adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com dietil éter (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) na base do valor de R_f.

Exemplo 7

20 3'-(3-Tienil)-6,7-dihidro-2'H,5H-espiro [imidazo [1,5-a] [piridina-8,5'-[1,3] oxazolidin]-2'-ona

O composto do título é obtido por um método análogo àquele descrito em Exemplo 1, partindo de 6,7-dihidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a] piridina-8,5'-[1,3] oxazolidin]-2'-ona e identificado na base do valor de R_f.

25 Os materiais de partida são preparados como a seguir:

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

Uma solução de 1,00 mmol de 8-aminometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,5-a] piridin-8-ol em 5 ml de tetrahydrofurano é misturada com 1,00 mmol de N,N'-carbonildiimidazol. A solução da reação é aquecida em refluxo durante 15 horas e então evaporada. O composto do título é obtido pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e identificado na base do valor de R_f.

b) 8-Aminometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo

[1,5-a] piridina-8-ol

3 mmols de 8-azidometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,5-a] piridin-8-ol são extraídos em 10 ml de metanol e a solução é misturada com 0,30 mmol de Pd/C a 10%. A mistura da reação é hidrogenada com uma pressão de hidrogênio de 100 kPa (1 bar) a 22°C durante 1-10 horas. O catalisador é eliminado por filtração sobre Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e na base do valor de R_f.

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

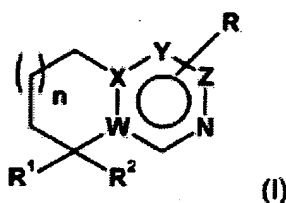
Uma solução de 5 mmols de 6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a] piridina-8,2'-oxirano] em 15 ml de N,N-dimetilformamida é misturada com 10 mmols de azida de sódio e a mistura da reação é aquecida até 60°C durante 4 horas. A mistura é despejada em água e extraída com terc-butil metil éter. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio e evaporados. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e na base do valor de R_f.

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

20 Hidreto de sódio (22 mmols) lavado com pentano é misturado sob argônio com 20 ml de sulfóxido de dimetila. A mistura é aquecida até 60°C durante uma hora e então diluída com 5 ml de tetrahydrofurano. A mistura é resfriada até 0°C e uma solução de 21 mmols de iodeto de trimetilsulfônio em 5 ml de N,N-dimetilformamida é adicionada a 0°C, sendo que depois disso a mistura é agitada durante 10 minutos. Uma solução de 20 mmols de 6,7-dihidro-5H-imidazo [1,5-a] piridin-8-ona [426219-51-4] em 5 ml de N,N-dimetilformamida é adicionada e a mistura da reação é agitada a 60°C durante 18 horas. A mistura da reação é despejada em salmoura gelada e extraída com terc-butil metil éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado pelo resíduo por meio de uma cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) e na base do valor de R_f.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de formula geral



em que

W é C ou, se Z for uma ligação e X for C, W é alternativamente

5 N;

X é C ou, se Z for uma ligação, X é alternativamente N;

Y é C ou, se Z for C, Y é alternativamente N;

Z é C ou uma ligação;

o anel que contém Y sendo no máximo insaturado;

10

R é hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi-C₀-C₄-alquila, halogênio, tri-C₁-C₄-alquilsilila, deutério ou trifluorometila;

15

R¹ juntamente com R² é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 14 elementos, cujos anéis podem ser substituídos por 1-4 C₁-C₈-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, halogênio, ciano-C₀-C₆-alquila, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, C₀-C₈-alquilcarbonilamino, C₀-C₈-alquilcarbonil-C₁-C₈-alquilamino, carbamoíla, mono- e di-C₁-C₈-alquilaminocarbonila, carbóxi-C₀-C₄-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alcoxicarbonila, arila, heterociclila, arilcarbonila ou heterocicilcarbonila, sendo possível que arila e heterociclila não sejam substituídos ou sejam substituídos por 1 a 4 C₁-C₈-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, halogênio, ciano-C₀-C₆-alquila, oxo, trifluorometila, trifluorometóxi, C₀-C₈-alquilcarbonilamino, C₀-C₈-alquilcarbonil-C₁-C₈-alquilamino, carbamoíla, mono- and di-C₁-C₈-alquilaminocarbonila, carbóxi-C₀-C₄-alquila, C₁-C₈-alcóxi ou C₁-C₈-alcoxicarbonila;

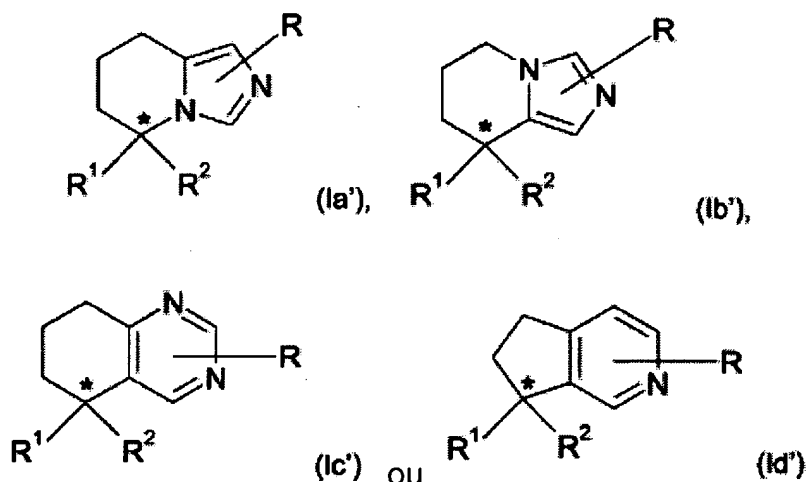
20

n é um número 0, 1 ou 2

25

e seus sais, de preferência seus sais farmaceuticamente úteis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele está de acordo com a fórmula geral



as definições dos substituintes R, R¹ e R² sendo como especificadas para os compostos de fórmula (I) de acordo com reivindicação 1, e "*" representando um átomo de carbono assimétrico.

3. Composto de acordo com reivindicação 1 ou 2, em que R é hidrogênio ou deutério.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R¹ juntamente com R² é C₅-C₇-carbociclila monocíclica, C₉-C₁₁ carbociclila bicíclica, pirrolidinila ou piranila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 oxo, ciano-C₀-C₆-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, heterociclila ou heterociclicarbonila, sendo possível que heterociclila seja substituída por C₁-C₈-alquila, halogênio, ciano ou C₀-C₈-alquilcarbonila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R¹ juntamente com R² é ciclohexila, decalinila, pirrolidinila ou piranila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 oxo, ciano-C₀-C₆-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, heterociclila ou heterociclicarbonila, sendo possível que heterociclila seja substituída por C₁-C₈-alquila, halogênio, ciano ou C₀-C₈-alquilcarbonila.

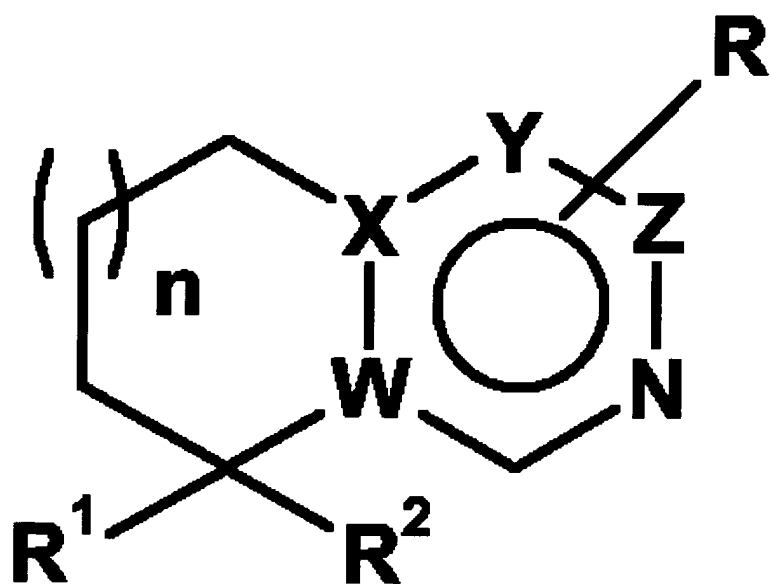
6. Composto de acordo com reivindicação 1, em que n é um número 0 ou 1.

7. Composto de acordo com reivindicação 1 ou 2, em que R é hidrogênio ou deutério e

R¹ juntamente com R² é ciclohexila, decalinila, pirrolidinila ou piranila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 oxo, ciano-C₀-C₆-alquila, C₀-C₈-alquilcarbonila, heterociclila ou heterociclicarbonila, sendo

possível que heterociclila seja substituída por C₁-C₈-alquila, halogênio, ciano ou C₀-C₈-alquilcarbonila.

8. Uso de um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a produção de um medicamento.
5. 9. Uso de um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a produção de um medicamento humano para prevenção, retardamento da progressão de ou tratamento de estados patológicos que sejam totalmente ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo.
10. 10. Uso de um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a produção de um medicamento humano para prevenção, retardamento da progressão de ou tratamento de estados patológicos que sejam totalmente ou parcialmente causados por liberação excessiva de cortisol.
15. 11. Processo de prevenção, retardamento da progressão de ou tratamento de estados patológicos que sejam totalmente ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo, em que é usada uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.
20. 12. Processo de prevenção, retardamento da progressão de ou tratamento de estados patológicos que sejam totalmente ou parcialmente causados por liberação excessiva de cortisol, em que é usada uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.
25. 13. Produto farmacêutico que compreende um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e excipientes convencionais.
30. 14. Combinação farmacêutica na forma de um produto ou kit composto de componentes individuais que consistem a) em um composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e b) de pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tenha um efeito de diminuição de pressão sanguínea, inotrópico, metabólico ou redutor de lipídeos.

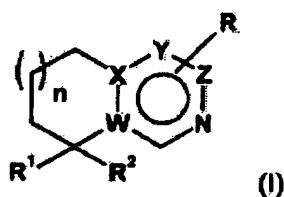


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ESPIRO HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I)



em que R, R¹, R², W, X, Y, Z e n têm as definições elucidadas com mais detalhe no relatório descritivo, a um processo para a preparação dos mesmos e ao uso destes compostos como medicamento, particularmente como inibidores de aldosterona sintase.