

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

(21) **PI0710134-1 A2**

(22) Data de Depósito: 12/04/2007  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 491/04 2006.01  
C07D 513/04 2006.01  
A61K 31/5383 2006.01  
A61K 31/542 2006.01  
A61P 5/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS ESPIRO-IMIDAZO**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2006 CH 619/06

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

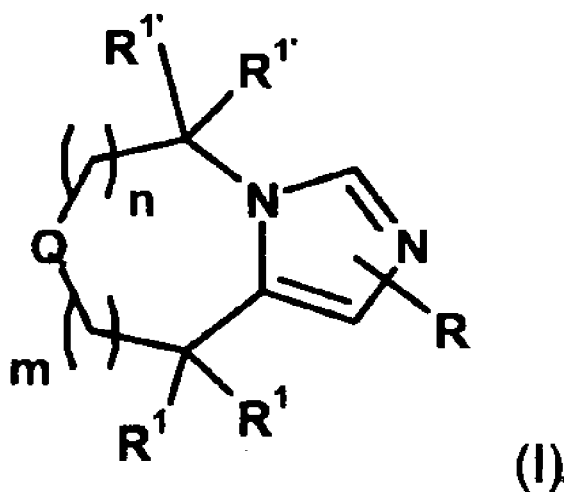
(72) Inventor(es): Aleksandar Stojanovic, Bibia Bennacer,  
Christiane Marti, Peter Herold, Robert Mah, Stefan Stutz, Stjepan  
Jelakovic, Vincenzo Tschinke

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053584 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/116098 de 18/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ESPIRO-IMIDAZO presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos da fórmula geral e sais, preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis, destes, em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, Q, m e n têm os significados explicados em detalhes na descrição, um processo para sua preparação e uso destes compostos como medi- camentos, em particular como inibidores de aldosterona sintase.





PI0710134-1

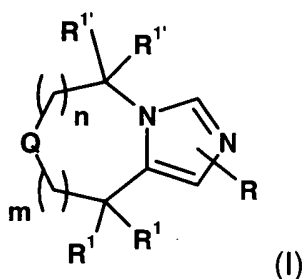
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ESPIRO-IMIDAZO**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos, processos para preparação dos compostos, produtos farmacêuticos contendo-os, e seu uso como ingredientes farmacêuticos ativos, especialmente como inibidores de aldosterona sintase.

Descrição Detalhada da Invenção

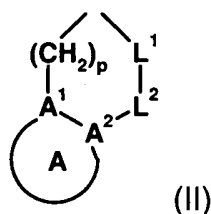
A presente invenção refere-se primeiramente aos compostos da fórmula geral



em que

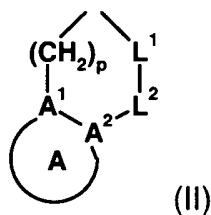
R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

a) R<sup>1</sup> é em cada caso hidrogênio, e R<sup>1'</sup> e R<sup>1</sup> são juntos um radical da fórmula



ou

b) R<sup>1</sup> e R<sup>1</sup> são juntos um radical da fórmula



e R<sup>1'</sup> é em cada caso hidrogênio,  
e para ambos a) e b):

$A^1$  e  $A^2$  são dois átomos de anel orto, e A é arila ou heterociclila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4  $C_1-C_8$  alcóxi,  $C_1-C_8$  alcoxicarbonila,  $C_1-C_8$  alquila,  $C_0-C_8$  alquilcarbonila,  $C_1-C_8$  alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril- $C_0-C_4$  alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri- $C_1-C_4$ -alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

$L^1$  é  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C=N-$ ,  $-CH_2-C=N-$ ,  $-C=N-O-$ ,  $-CH_2-C=N-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-O-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-CH=CH-S-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-$ ,  $-CH=CH-NH-$ ,  $-CH_2-NH-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-O-$ ,  $-CH=CH-NH-O-$ ,  $-CH_2-O-NH-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-NH-$ ,  $-CH=CH-O-NH-$ ,  $-CH_2-N=N-$ ,  $-CH_2-CH_2-N=N-$ ,  $-CH=CH-N=N-$ ,  $-CH_2-S(O)-$ ,  $-CH_2-CH_2-S(O)-$ ,  $-CH=CH-S(O)-$ ,  $-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH=CH-SO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NH-O-$ ,  $-O-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-S(O)-$  ou  $-SO_2-$ , cujos radicais podem opcionalmente ser substituídos por 1-3  $R^3$ ;

$L^2$  é  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  ou, se  $L^1$  for  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , será também  $-N=C-$ ,  $-N=C-CH_2-$ ,  $-O-N=C-CH_2$  ou  $-O-N=C-$ , cujos radicais podem opcionalmente ser substituídos por 1-3  $R^3$  ou, se  $L^1$  não for  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NH-O-$ ,  $-O-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-S(O)-$  ou  $-SO_2-$ , será também uma ligação;

$R^3$  é hidrogênio,  $C_1-C_8$  alcóxi,  $C_1-C_8$  alcoxicarbonila,  $C_1-C_8$  alquila,  $C_0-C_8$  alquilcarbonila ou  $C_1-C_8$  alquilsulfonila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número de 0, 1 ou 2;

n é um número de 0, 1 ou 2;

25 pé um número de 0, 1, 2, 3 ou 4;

onde

m e n não são simultaneamente 0 e, se  $R^1$  for hidrogênio, n é 1 ou 2;

30 e seus sais, preferivelmente seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

A ligação dos substituintes mencionados acima  $L^1$  e  $L^2$  dentro do radical da fórmula (II) inicia de  $A^2$  com os substituintes  $L^2$  e  $L^1$  sendo dispo-

tos da esquerda para a direita quando escrito como indicado acima. Por exemplo, o fragmento " $A^2-L^2-L^1$ -" do radical da fórmula (II) com  $L^1$  significando " $-CH=CH-O-$ " e com  $L^2$  significando " $-CH_2-CH_2-$ " é: " $A^2-CH_2-CH_2-CH=CH-O-$ ".

5 O termo arila representa um hidrocarboneto aromático mono-, bi- ou tricíclico que geralmente compreende 6-14, preferivelmente 6-10, átomos de carbono e é por exemplo fenila, naftila, por exemplo 1- ou 2-naftila ou antracenila. Arila tendo 6-10 átomos de carbono, em particular fenila ou 1- ou 2-naftila, é preferida. Os radicais estabelecidos podem ser não substituídos  
10 ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo uma ou duas vezes, em cujo caso o substituinte pode estar em qualquer posição, por exemplo na posição o, m ou p do radical fenila ou na posição 3 ou 4 do radical 1- ou 2-naftila, e pode existir também uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Exemplos de substituintes nos radicais arila ou nos  
15 radicais fenila ou naftila preferidos são:  $C_1-C_8$  alcóxi,  $C_1-C_8$  alcoxicarbonila,  $C_1-C_8$  alquila,  $C_0-C_8$  alquilcarbonila,  $C_1-C_8$  alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril- $C_0-C_4$  alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, tri- $C_1-C_4$  alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila.

20 Aril- $C_0-C_4$  alquila é por exemplo fenila, naftila ou benzila.

O termo heterociclila representa um sistema de anel monocíclico, de 4-8 membros, particularmente preferivelmente de 5 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, um sistema de anel bicíclico, de 7-12 membros, particularmente preferivelmente de 9-10 membros, saturado,  
25 parcialmente saturado ou insaturado, e também um sistema de anel tricíclico de 9-14 membros, parcialmente saturado ou insaturado, que compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível para um átomo de N, O ou S adicional estar presente em um anel. Os referidos radicais podem ser não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por  
30 exemplo uma ou duas vezes, e pode existir também uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Exemplos de substituintes nos radicais heterociclila são:  $C_1-C_8$  alcóxi,  $C_1-C_8$  alcoxicarbonila,  $C_1-C_8$  al-

quila, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alcóxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila.

5 Heterociclil-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquila saturada é por exemplo azepanila, aze-  
tidinila, aziridinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 3,5-  
dimetilmorfolinila, dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, 4,4-  
dioxotiomorfolinila, ditianila, ditiolanila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 4-  
hidroxipiperidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 4-metilpiperazinila, 1-metilpiperidinila,  
10 1-metilpirrolidinila, morfolinila, oxatianila, oxepanila, 2-oxo-azepanila, 2-oxo-  
imidazolidinila, 2-oxo-oxazolidinila, 2-oxo-piperidinila, 4-oxo-piperidinila, 2-  
oxo-pirrolidinila, 2-oxo-tetrahidropirimidinila, 4-oxo-tiomorfolinila, piperazinila,  
piperidinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidrotiofenila,  
tetraidrotiopiranila, tiepanila ou tiomorfolinila.

15 Heterociclil-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquila bicíclica parcialmente saturada é por  
exemplo 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofuranila ou  
4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolila.

Heterociclil-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquila bicíclica insaturada é por exemplo ben-  
zofuranila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, ben-  
zo[b]tiofenila, quinolinila, imidazo[1,5-a]piridinila, indazolila, indolila ou iso-  
20 quinolinila.

Heterociclil-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquila monocíclica insaturada é por exemplo  
imidazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila ou tiofenila.

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcóxi é por exemplo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alcóxi tal como metóxi, etóxi,  
25 propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário ou  
pentóxi, porém pode também ser um grupo hexóxi ou heptóxi.

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxicarbonila é preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxicarbonila tal  
como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila,  
butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, butoxicarbonila secundária ou butoxicar-  
30 bonila terciária.

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila pode ser de cadeia linear ou ramificada e/ou ligada  
por ponte e é por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila,

butila secundária, butila terciária, ou um grupo pentila, hexila ou heptila.

C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila é por exemplo formila, acetila, propionila, propilcarbonila, isopropilcarbonila, butilcarbonila, isobutilcarbonila, butilcarbonila secundária ou butilcarbonila terciária.

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

Os grupos de composto mencionados abaixo não devem ser considerados como fechados; ao contrário, partes destes grupos de composto podem ser substituídas uma pela outra ou pelas definições fornecidas acima, ou ser omitidas, de uma maneira significativa, por exemplo para substituir definições gerais por mais específicas. As definições mencionadas aplicam-se ao escopo de princípios químicos gerais tais como, por exemplo, as valências habituais de átomos.

R é preferivelmente deutério ou hidrogênio.

15 A é preferivelmente opcionalmente substituída 4-acetilfenila, 4-cianofenila, 4-metanossulfonilfenila, 4-metoxifenila, 4-nitrofenila, 4-heterociclilfenila, onde o heterociclo preferivelmente compreende pelo menos um átomo de nitrogênio, ou piridila.

20 O grupo -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>- é preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos que é opcionalmente substituído por 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxicarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila.

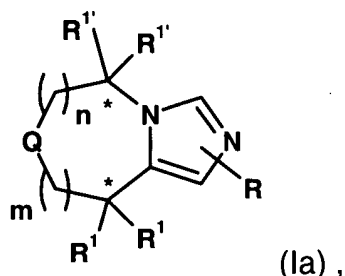
p é preferivelmente um número 0 ou 1. p é particularmente preferivelmente o número 0.

n é preferivelmente um número 0 ou 1. n é particularmente preferivelmente o número 1.

25 Substituintes preferidos para arila ou heterociclila são C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, nitro, óxido, trifluorometila, trifluorometóxi ou trimetilsilanila. Substituintes muito particularmente preferidos para arila ou heterociclila são acetila, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonila, metóxi, nitro, oxazolila, óxido, fenila  
30 opcionalmente substituída, tetrazolila opcionalmente substituída, tiazolila opcionalmente substituída ou tiofenila opcionalmente substituída.

É igualmente preferido para A ser um substituinte de heterociclila insaturado, mono-, di - ou tri-substituído, onde os substituintes são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxicarbonila, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsilila, trifluorometóxi e trifluorometila.

Compostos particularmente preferidos da fórmula (I) são aqueles da fórmula geral (Ia)



e sais, preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis, destes, em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, Q, m e n têm os significados indicados acima para os compostos da fórmula (I), e onde as preferências acima aplicam-se analogamente.

\* designa um átomo de carbono assimétrico no átomo de C para os quais os respectivos pares de substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> não são ambos hidrogênio.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) que possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros, ou racematos. Compostos tendo um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diastereômeros opticamente puros, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos, ou compostos meso. A invenção abrange todas estas formas. Misturas de enantiômeros, racematos, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos, ou misturas de racematos diastereoméricos podem ser fracionados por métodos convencionais, tais como por resolução de racemato, cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina, HPLC e similares.

Os compostos da fórmula (Ia) têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, que é rotulado "\*". Um composto da fórmula (Ia) deve ser

entendido como um composto tendo uma configuração específica em torno do átomo de carbono assimétrico designado. Se um método de síntese for utilizado o qual resultará em compostos racêmicos, a resolução de racemato é realizada de acordo com métodos convencionais, tal como por meio de uma coluna de HPLC quiral. Compostos da fórmula (Ia) como descrito na presente invenção exibem uma aldosterona sintase pronunciada e/ou atividade inibitória de 11- $\beta$ -hidroxilase e uma atividade inibitória de aromatase baixa. A atividade de aldosterona sintase mencionada acima pode, facilmente e como descrito abaixo, ser determinada por meio de ensaios celulares com base na linhagem de célula de carcinoma adrenocortical humana NCI-H295R. A atividade inibitória de aromatase mencionada acima pode, quando o trabalho versado é bem atento e como descrito abaixo, ser determinada utilizando-se o *kit* de inibição de enzima Cyp19 comercial, preferivelmente o *kit* de inibição de produtividade elevada de Cyp19/metóxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) como descrito a seguir. Nos sistemas de ensaio mencionados acima, compostos preferidos da fórmula (Ia) exibem uma atividade de aldosterona sintase que é pelo menos 5 vezes maior, porém preferivelmente 10 vezes maior, ou mais preferivelmente 20 vezes maior do que as substâncias da fórmula (Ia) com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico rotulado "\*". Uma atividade de inibição maior corresponde a um valor de IC<sub>50</sub> inferior.

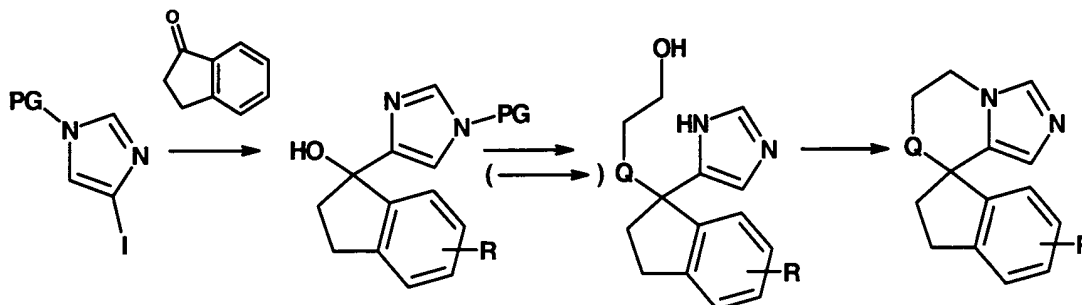
A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" abrange sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido hidrocloreto, ácido hidrobromado, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares. Sais de compostos contendo grupos de formação de sal são, em particular, sais de adição de ácido, sais com bases ou então, se apropriado, se dois ou mais grupos de formação de sal estiverem presentes, são sais mistos ou sais internos.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem ser preparados de uma maneira análoga aos processos de preparação descritos por si só na



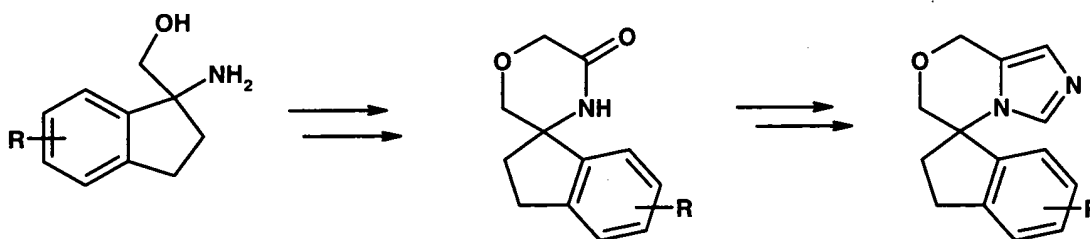
literatura, J. Med. Chem. 43 (25), (2003), páginas 5445-5457 (Esquema I).

Esquema I:



Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem igualmente ser obtidos de uma maneira análoga aos processos de preparação descritos por si só na literatura iniciando de 2-aminoetanóis adequadamente substituídos, que podem ser convertidos por exemplo em analogia a Org. Lett. 7 (5), (2005), páginas 937-939, em 5-espiro-morfolin-3-onas que são em seguida convertidos em analogia ao processo descrito em US 4.401.597 em compostos da fórmula (I) ou (Ia) (Esquema II).

Esquema II:



Detalhes das variantes de preparação específicas podem ser encontrados nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem também ser preparados em forma opticamente pura. Separação em antípodos é possível por métodos conhecidos por si só, ou, preferivelmente, em um estágio precoce em síntese, por formação de sal com um ácido opticamente ativo tal como, por exemplo, ácido (+)- ou (-)-mandélico e separação dos sais diastereoméricos por cristalização fracional, ou, preferivelmente, em um estágio consideravelmente tardio, por derivatização com um componente auxiliar quiral, tal como, por exemplo, cloreto de (+)- ou (-)-canfanila e separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou cristalização e clivagem subse-

quente da ligação no auxiliar quiral. Os sais diastereoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, utilizando-se métodos espectroscópicos costumeiros, com espectroscopia de raio X de cristal único representando um método particularmente apropriado.

Sais são primariamente os sais farmaceuticamente úteis ou não tóxicos de compostos da fórmula (I) ou (Ia). Tais sais são formados por exemplo por compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxila ou sulfo e são, por exemplo, sais destes com bases adequadas, tais como sais de metal não tóxicos derivados de metais dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metal de álcali, especialmente sais de lítio, sódio ou potássio, sais de metal alcalino terroso, sais de magnésio ou cálcio por exemplo, e também sais de zinco ou sais de amônio, e adicionalmente sais formados com aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou tri-alkilaminas substituídas por hidroxila ou não substituídas, especialmente mono-, di- ou tri-alkilaminas inferiores, ou com bases de amônio quaternário, por exemplo metil-, etil-, dietil- ou trietilamina, mono-, bis- ou tris(2-hidroxil-alkila inferior)aminas, tal como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroxilmetil)metilamina ou 2-hidroxil-terciária-butilamina, N,N-di-alkila inferior-N-(hidroxil-alkila inferior)amina, tal como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxiletil)amina, ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quaternário, tal como hidróxido de tetrabutilamônio. Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, com ácidos inorgânicos adequados por exemplo, tal como ácido hidrohálico, tal como ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ou ácido sulfúrico com substituição de um ou 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 carboxílico, sulfônico ou fosfônico orgânicos ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroxilmaléico, ácido metilmaléico, áci-

do fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido 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 os  $\alpha$ -aminoácidos especificados anteriormente nela, e também ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, 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-cicloexilsulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos acídicos, tal como ácido ascórbico. Compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo grupo básicos acídicos e podem também formar sais internos.

Isolamento e purificação podem também ser realizados utilizando-se sais farmaceuticamente inadequados.

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

Derivados de pró-fármaco dos compostos presentemente descritos são derivados destes que 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 um pH fisiológico é alcançado ou como um resultado de conversão enzimática. Exemplos de possíveis derivados de pró-fármaco incluem ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, derivados de S- e O-acila de tióis, álcoois ou fenóis, o grupo acila sendo definido como acima. A preferência é dada aos derivados de éster farmaceuticamente úteis que são convertidos por solvólise em meio fisiológico no ácido carboxílico original, tal como, por exemplo, ésteres de alquila inferior, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila inferior, ésteres de benzila, ésteres de alquila inferior mono- ou disubstituídos, tal como ésteres de  $\omega$ -(amino, mono- ou dialquilamino, carboxila, alcóxicarbonila inferior)-alquila inferior ou tal como ésteres de  $\alpha$ -

(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilaminocarbonil)alquila inferior; ésteres de pivaloiloimetila e ésteres similares são convencionalmente utilizados como derivados de éster deste tipo.

5 Por causa da relação íntima entre um composto livre, um derivado de pró-fármaco e um composto de sal, um composto definido nesta invenção também inclui seu derivado de pró-fármaco e forma de sal, a medida em que isto é possível e apropriado.

10 Aldosterona é um hormônio esteroide que é sintetizado nas células da zona glomerulosa do córtex adrenal pela enzima aldosterona sintase (CYP11B2). Produção e secreção de aldosterona são reguladas pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), angiotensina II, íons potássio e sódio. A função biológica primária de aldosterona é a regulação do equilíbrio de sal, com aldosterona controlando a reabsorção de íons sódio do filtrado renal e a secreção de íons potássio no filtrado renal. O estado de secreção de aldosterona excessiva, também chamado hiperaldosteronismo, pode resultar em pressão sangüínea elevada, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria, polidipsia, edemas, vasculite, formação de colágeno aumentada, fibrose e disfunção endotelial.

20 Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem a enzima aldosterona sintase do citocromo P450 (CYP11B2) e podem portanto ser utilizados para tratar estados induzidos por aldosterona. Os compostos descritos podem ser empregados para prevenir, para retardar a progressão de ou tratar estados tais como hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda e – em particular – crônica, restenose cardiovascular, aterosclerose, síndrome metabólica (síndrome X), adiposidade (obesidade), vasculite, hiperaldosteronismo primário e secundário, nefropatia, infarto miocárdico, doença cardíaca coronariana, formação de colágeno aumentada, fibrose, alterações de tecido coronariano e vascular (remodelagem) secundárias à pressão sangüínea elevada, disfunção endotelial, e edemas secundários a cirrose, nefrose e insuficiência cardíaca congestiva.

Cortisol é um hormônio esteroide que é sintetizado quase exclu-

sivamente nas células da zona fasciculada do córtex adrenal pela enzima 11- $\beta$ -hidroxilase do citocromo P450 (CYP11B1). Produção de cortisol é regulada por ACTH. A função biológica primária de cortisol é regular a produção e a provisão de carboidratos para o cérebro e outros tecidos metabolicamente ativos. Produção e secreção de cortisol aumentadas é uma resposta fisiológica normal ao estresse e resultam na mobilização essencial de gorduras, proteínas e carboidratos para suprir a demanda de energia física aumentada. Liberação de cortisol cronicamente excessiva descreve a condição de síndrome de Cushing. Síndrome de Cushing pode ocorrer por um lado como um resultado de hipersíntese de cortisol, que pode ser gerada por um tumor adrenocortical, ou por outro lado como a consequência de estimulação excessiva do córtex adrenal por ACTH. A primeira forma é referida como hipercortisolismo primário, a segunda forma como hipercortisolismo secundário. Uma secreção de cortisol excessiva e persistente pode também acompanhar uma resposta ao estresse, que pode resultar em depressão e na supressão do sistema imune.

Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem a enzima 11- $\beta$ -hidroxilase (CYP11B1) e podem portanto, devido à inibição de síntese de cortisol, ser empregados para prevenir, para retardar a progressão de ou tratar síndrome de Cushing e também as consequências físicas e mentais de secreção de cortisol excessiva e persistente em estados de estresse.

A inibição de aldosterona sintase (CYP11B2), bem como 11- $\beta$ -hidroxilase (Cyp11B1) e aromatase (Cyp19) por compostos descritos aqui pode ser medida pelo seguinte ensaio *in vitro*.

A linhagem celular NCI-H295R foi originalmente derivada de um carcinoma adrenal e foi subsequenteiramente caracterizada na literatura quanto à secreção induzível de hormônios esteroidais e à presença das enzimas chave necessárias para esteroidogênese. Estas incluem Cyp11A (clivagem de cadeia lateral de colesterol), Cyp11B1 (esteróide 11 $\beta$ -hidroxilase), Cyp11B2 (aldosterona sintase), Cyp17 (esteróide 17 $\alpha$ -hidroxilase e 17,20 liase), Cyp19 (aromatase), Cyp21B2 (esteróide 21-hidroxilase) e 3 $\beta$ -HSD

(hidroxiesteróide desidrogenase). As células têm as características fisiológicas de células adrenais fetais humanas zonalmente indiferenciadas, com a capacidade de produzir os hormônios esteróides de cada das três zonas fenotipicamente distintas encontradas no córtex adrenal adulto.

5                   As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) são cultivadas em meio Dulbecco's Modified Eagle'Ham F-12 (DME/F12) que é suplementado com soro Ultrosor SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, France) bem como insulina, transferrina, selenit (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) e anti-  
10                   bióticos em frascos de cultura celular de 75 cm<sup>2</sup> em uma temperatura de 37 °C e uma atmosfera umidificada de 95% de ar / 5% de CO<sub>2</sub>. As células são subsequente-mente transferidas para uma placa de 24 cavidades e semea-  
das na presença de meio DME/F12 que é suplementado com 0,1% de albumina de soro bovino em vez de soro Ultrosor SF. O experimento é iniciado  
15                   por incubação das células durante 72 horas em meio DME/F12 suplementado com 0,1% de albumina de soro bovino e compostos teste na presença de agentes estimulatórios de célula. O composto teste é adicionado em uma faixa de concentração de 0,2 nanomolar a 20 micromolares. Angiotensina-II (por exemplo em 10 ou 100 nanomolares de concentração), íons potássio  
20                   (por exemplo em 16 milimolares), forskolina (por exemplo em 10 micromolares) ou uma combinação de dois agentes podem servir como agentes estimulatórios de célula. A secreção celular de aldosterona, cortisol, corticosterona e estradiol/estrona no meio de cultura celular pode ser quantitativamente estimada com radioimunoensaios comercialmente disponíveis e anticorpos específicos (por exemplo Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) de acordo com as instruções do fabricante.  
25                   

                  O grau de secreção de um esteróide seletivo é utilizado como uma medida de atividade de enzima, respectivamente inibição de enzima, na presença ou ausência de um composto teste. A atividade inibitória de enzima dose-dependente de um composto é refletida em uma curva de inibição  
30                   que é caracterizada por um valor de IC<sub>50</sub>. Os valores de IC<sub>50</sub> para compostos teste ativos são gerados por análise de regressão linear simples para esta-

belecer curvas de inibição sem sobrecarga de dados. A curva de inibição é gerada por ajuste de uma função logística de 4 parâmetros aos dados brutos das amostras utilizando-se o método dos mínimos quadrados. A função é descrita como segue:

5 
$$Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^{-b}) + a)$$

com:

a = mínimo

b = inclinação

c = IC<sub>50</sub>

10 d = máximo

x = concentrações de inibidor

Os compostos da presente invenção exibem nos sistemas teste *in vitro* descritos aqui atividades inibitórias com valores de IC<sub>50</sub> para inibição de síntese de aldosterona variando de 10<sup>-4</sup> a 10<sup>-10</sup> mol/l, e valores de IC<sub>50</sub> para inibição de síntese de cortisol variando de 10<sup>-4</sup> a 10<sup>-10</sup> mol/l.

Adicionalmente, a inibição *in vitro* da atividade de aromatase dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada utilizando-se um *kit* de inibição de enzima Cyp19 comercial. O *kit* de inibição de produtividade elevada de Cyp19/metóxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), por exemplo, é designado para avaliar quanto aos inibidores potenciais de atividade catalítica de Cyp19 em um formato de 96 cavidades. O *kit* inclui enzima Cyp19 humana recombinante na forma de superssomos, um substrato de P450 fluorescente, um sistema de regeneração de NADPH, um tampão de reação e um reagente de interrupção. MFC, o substrato fluorogênico é rapidamente convertido por superssomos Cyp19 no produto altamente fluorescente 7-hidróxi-4-trifluorometil cumarina (7-HFC). A execução do ensaio na presença de várias concentrações de compostos inibidores variando de 0,2 nanomolar a 20 milimolares ocorre de acordo com as instruções do fabricante.

30 A curva de inibição é gerada por ajuste de uma função logística de 4 parâmetros aos dados brutos das amostras utilizando-se o método dos mínimos quadrados. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = inclinação

5 c = IC<sub>50</sub>

d = valores de dados máximos

x = concentrações de inibidor

10 A atividade de supressão de aldosterona e corticosterona dos compostos descritos aqui pode ser estimada com o seguinte protocolo *in vivo*.

Ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 350 gramas são mantidos sob as condições claro de 12 horas e escuro de 12 horas habituais em uma temperatura de 23°C ± 2°C. No primeiro dia do experimento, os animais receberam uma injeção subcutânea de um produto de ACTH de depósito em uma dose de 1,0 mg/kg de peso (SYNACTHEN-Depot, Novartis, Basel, CH) 16 horas antes da administração de um composto teste. Estudos piloto mostraram que esta dose de ACTH significativamente aumentou os níveis de aldosterona e corticosterona plasmáticas em 5 a 20 vezes durante um período de pelo menos 18 horas. Um método alternativo para estimular secreção de aldosterona consiste em submeter os ratos a uma dieta de sal baixo durante 48 horas e aplicar a furosemida diurética em 10 mg/kg por administração subcutânea ou intraperitoneal durante 16 horas, respectivamente 2 horas antes do início do experimento. No segundo dia do experimento, os animais são divididos em grupos de teste de 5 animais e submetidos a um primeiro sangramento de 1 hora antes da administração do composto teste. Subseqüentemente, e 16 horas após a injeção do produto de ACTH, os animais receberam veículo ou composto teste dissolvido em veículo em uma faixa de dose variável de 0,02 a 20 mg/kg por gavagem oral. Os animais são sangrados duas mais vezes a partir da veia subclávia sob anestesia de isoflurano 2 e 6 horas após a dosagem. O sangue é coletado em tubos tratados por heparina. As amostras de plasma são obtidas por centrifugação e armazenadas a -20°C. Um método alternativo para sangrar os



animais dependente de tempo consiste em utilizar os animais que são cronicamente cateterizados pela carótida o que permite a amostragem periódica de até 0,2 ml de sangue utilizando-se um AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Sweden). A amostragem de sangue com o AccuSampler pode ocorrer

5 1 hora antes da administração de um composto teste e 2, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas a seguir. As amostras de sangue são anticoaguladas com heparina e centrifugadas. As concentrações de aldosterona e corticosterona das amostras de plasma podem ser determinadas com um radioimunoensaio como descrito acima para os sistemas de teste *in vitro*.

- 10 A supressão seletiva de níveis de esteróide plasmático como por exemplo aldosterona em comparação a corticosterona pode servir como uma medida para biodisponibilidade *in vivo* e atividade inibitória de enzima farmacodinâmica dos compostos descritos aqui. A avaliação dos dados pode ocorrer relativa à aplicação de veículo ou quantitativamente por determinação da área sob a curva (AUC).
- 15

Exemplos de supressão de níveis de aldosterona e corticosterona:

| Composto de Exemplo | Dose (mg/kg p.o.) | Níveis de aldosterona (% de alteração <sup>+</sup> em 2h) | Níveis de corticosterona (% de alteração <sup>+</sup> em 2h) |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 10                  | 4                 | -81,7                                                     | -14,5                                                        |

- As alterações resultantes em níveis de aldosterona plasmática, respectivamente corticosterona, em administração oral de um composto teste são expressas como percentual (%) de alteração que é definido pela relação do [(nível de esteróide plasmático 2 horas após a administração do composto) - (nível de esteróide plasmático 1 hora antes da administração do composto)] dividido por (nível de esteróide plasmático 1 hora antes da administração do composto).
- 20
- 25

A fim de obter os efeitos desejados em um paciente a ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente ou enteralmente, tal como, por exemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, retalmente, subcutaneamente ou então por inje-

ção direta da substância ativa localmente em tecidos ou tumores. O termo paciente abrange espécies de sangue quente e mamíferos tais como, por exemplo, humano, primata, bovino, cachorro, gato, cavalo, ovelha, camundongo, rato e porco. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou ser incorporados em um dispositivo de administração que garante liberação sustentada do composto. A quantidade de substância a ser administrada pode variar sobre uma ampla faixa e representar cada dose eficaz. Dependendo do paciente a ser tratado ou da condição a ser tratada e modo de administração, a dose da substância eficaz a cada dia pode ser entre cerca de 0.005 e 50 miligramas por quilograma de peso corporal, porém é preferivelmente entre cerca de 0,05 e 5 miligramas por quilograma de peso corporal a cada dia.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, como 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 ser carregada com ingredientes ativos e excipientes tais como lubrificantes e cargas, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Outra forma de administração pode ser representada por tabletagem da substância ativa da presente invenção. A tabletagem pode ocorrer com excipientes de tabletagem convencionais tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com aglutinante de goma acácia, amido de milho ou gelatina, desintegrantes tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona (PVPP) reticulada e lubrificantes tais como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

Exemplos de excipientes adequados para cápsulas de gelatina macia são óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semisólidos e líquidos etc.

Exemplos de excipientes adequados para 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 semilíquidos ou líquidos etc.

Para administração parenteral, os compostos podem ser formulados como dosagem injetável do ingrediente ativo em um líquido ou suspensão. As preparações habitualmente compreendem um solvente estéril fisiologicamente tolerado que pode compreender uma emulsão água em óleo, com ou sem tensoativo, e outros excipientes farmacologicamente aceitáveis. Óleos que podem ser utilizados para tais preparações são parafinas e triglicerídeos de origem vegetal, animal ou sintética, tal como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. Soluções injetáveis geralmente compreendem veículos líquidos tais como, preferivelmente, água, salina, dextrose ou soluções de açúcar relacionadas, etanol e glicóis tais como propileno glicol ou polietileno glicol.

As substâncias podem ser administradas como sistema de emplastro transdérmico, como injeção de depósito ou implante se a formulação efetuar distribuição sustentada do ingrediente ativo possível. A substância ativa pode ser comprimida como grânulos ou cortada em cilindros e ser administrada subcutaneamente ou intramuscularmente como injeção de depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos podem, além disso, também compreender preservativos, solubilizantes, substâncias de aumento de viscosidade, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, agentes aromatizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles podem também compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas.

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

- como combinação terapêutica na forma de um produto ou de um *kit* que é composto de componentes individuais consistindo em um composto descrito aqui, em forma livre ou como sal farmacologicamente aceitável, e pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tem um efeito de redução de pressão sangüínea, inotrópico, antidiabético, redução de obesidade ou redução de lipídeo, que pode ser utilizado simultaneamente ou

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

- como método para uso combinado, tal como, por exemplo, em sucessão simultânea ou seqüencial, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, em forma de sal farmaceuticamente aceitável ou livre, e de um segundo ingrediente ativo com efeito de redução da pressão sangüínea, inotrópico, antidiabético, redução de obesidade ou redução de lipídeo.

Os compostos descritos aqui e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados em combinação com  
 (i) um ou mais ingredientes ativos de redução da pressão sangüínea, como tal por exemplo:

- inibidores de renina tal como aliscireno;
- bloqueadores de receptor de angiotensina II tais como candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan etc.;
- inibidores de ACE tais como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril etc.;
- antagonistas de cálcio tais como nifedipina, nicardipina, verapamil, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, galopamil etc.;
- diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triantereno, clortalidona etc.;
- bloqueadores de receptor de aldosterona tais como espironolactona, eplerenona;
- bloqueadores de receptor de endotelina tal como bosentan;
- inibidores de fosfodiesterase tal como anrinona, sildenafil;
- vasodilatadores diretos tais como diidralazina, minoxidil, pinacidil, diazóxido, nitroprussiato, flosequinan etc.;
- bloqueadores de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;

- inibidores de endopeptidase neutra (NEP);
- simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina;

(ii) um ou mais agents tendo atividade inotrópica, como tal por exemplo:

- glicosídeos cardíacos tal como digoxina;
- estimuladores de receptor  $\beta$  tal como dobutamina;
- hormônio de tireóide tal como tiroxina;

(iii) um ou mais agentes tendo atividade antidiabética, como tal 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;

- sensibilizantes à insulina tais como rosiglitazona, pioglitazona;

- sulfoniluréias tais como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburida etc.;

- biguanidas tal como metformina;
- inibidores de glicosidase tais como acarbose, miglitol;
- meglitinidas tais como repaglinida, nateglinida;

(iv) um ou mais ingredientes de redução de obesidade, como tal por exemplo:

- inibidores de lipase tal como orlistat;
- supressores de apetite tais como sibutramina, fentermina;

(v) um ou mais ingredientes de redução de lipídeo, tal como, por exemplo,

- inibidores de HMG-CoA redutase tal como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina etc.;

- derivados de fibrato tais como fenofibrato, genfibrozil etc.;
- ingredientes ativos de ligação de ácido biliar tais como colestipol, colestiramina, colesevelam;

- inibidores de absorção de colesterol tal como ezetimiba;

- ácido nicotínico tal como niacina

e outros agentes que são adequados para o tratamento de pressão sangüí-

nea elevada, insuficiência cardíaca ou distúrbios vasculares associados com diabetes e distúrbios renais, tal como insuficiência renal aguda ou crônica, em humanos e animais. Tais combinações podem ser utilizadas separadamente ou em produtos que compreendem uma pluralidade de componentes.

5 Os compostos descritos aqui e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem adicionalmente ser utilizados em combinação com

(i) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa do nível de aldosterona plasmática (PAC, concentração de aldosterona plasmática)

10 (ii) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa do nível de renina plasmática (PRC, concentração de renina plasmática)

(iii) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa da atividade de renina plasmática (PRA, atividade de renina plasmática)

(iv) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa do nível de aldosterona / renina plasmáticas (ARC, concentração de renina e aldosterona)

(v) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa da atividade de aldosterona / renina plasmáticas (ARR, relação de atividade de aldosterona para renina)

(vi) um sistema de teste diagnóstico que permite determinação quantitativa do nível de cortisol plasmático (PCC, concentração de cortisol plasmático)

25 Tais combinações de terapia diagnóstica podem ser utilizadas separadamente ou em produtos que compreendem uma pluralidade de componentes.

### Exemplos

30 Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius, pressões em mbar. A menos que mencionado de outra maneira, as reações ocorrem em temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa por exemplo que a Rf é

descoberta no sistema de solvente A ter o valor xx. A proporção de solventes de um para o outro é sempre estabelecida em frações por volume. Nomes químicos de produtos finais e intermediários foram gerados com o auxílio do programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática).

- 5 Gradientes de HPLC sobre Hypersil BDS C-18 (5  $\mu$ m); coluna: 4 x 125 mm:  
 (I) 90% de água \*/10% de acetonitrilo \* para 0% de água \*/100% de acetonitrilo \* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

(II) 99% de água \*/1% de acetonitrilo \* para 0% de água \*/100% de acetonitrilo \* em 10 minutos + 2 minutos (1,5 ml/min)

- 10 Gradientes de HPLC sobre Synergi 4  $\mu$ m POLAR-RP 80A; coluna 4,60 x 100 mm:

(III) 90% de água \*/10% de acetonitrilo \* para 0% de água \*/100% de acetonitrilo \* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

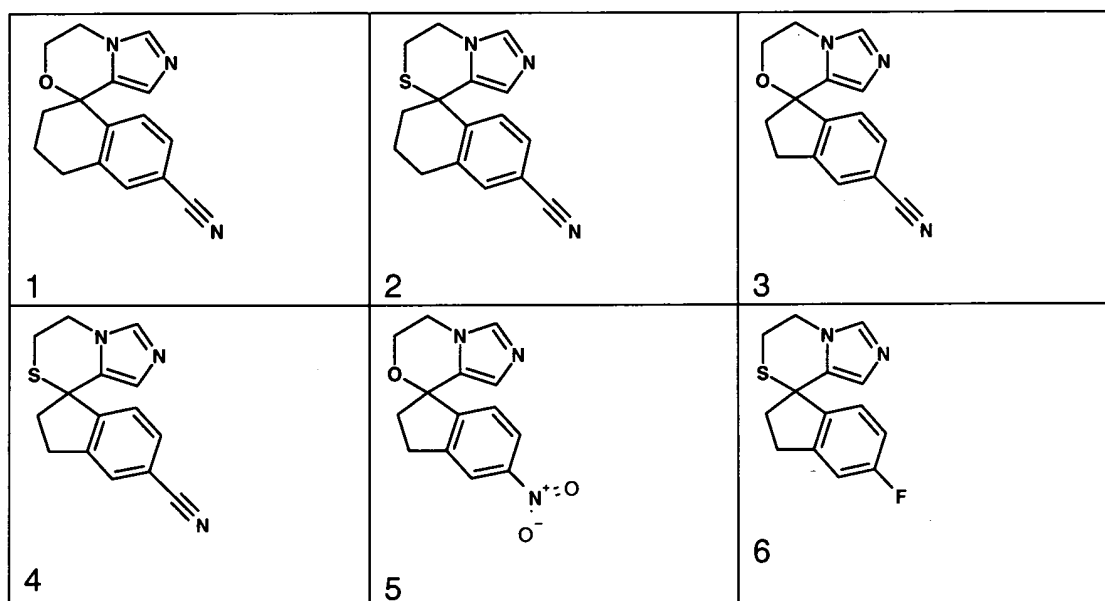
\* contém 0,1% de ácido trifluoroacético

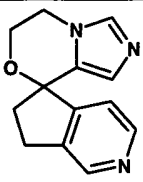
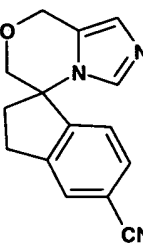
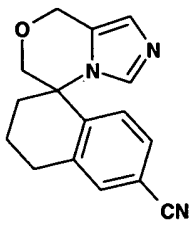
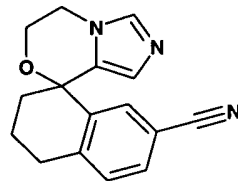
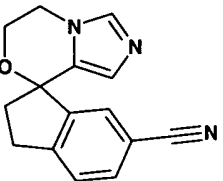
- 15 As abreviações utilizadas são como segue:

R<sub>f</sub> relação de distância percorrida por uma substância para a distância do eluente do ponto de partida em cromatografia de camada fina

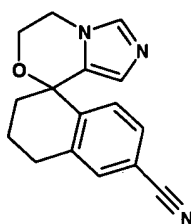
R<sub>t</sub> tempo de retenção de uma substância em HPLC (em minutos)

- 20 m.p. ponto de fusão (temperatura)



|                                                                                         |                                                                                         |                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>7  | <br>8  | <br>9 |
| <br>10 | <br>11 |                                                                                          |

### Exemplo 1



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

Uma solução de 0,2 mmol de metanossulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilóxi]etila em 5 ml de N,N-dimetilformamida é misturada com 1 mmol de carbonato de cézio e aquecida a 80°C durante 3 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila (2x). As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

O material de partida é preparado como segue:

a1) Metanossulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilóxi]etila

5 mmol de trietilamina e 2,0 mmol de cloreto de metanossulfonila são adicionados a uma solução de 1,0 mmol de 5-(2-hidroxietóxi)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-carbonitrilo em 10 ml de diclo-



rometano a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C durante 1 hora, diluída com diclorometano, lavada com 1N de HCl, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título cru é identificado com base na R<sub>f</sub> e utilizado sem outra purificação no próximo estágio.

5                      b1) 5-(2-Hidroxietóxi)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-carbonitrilo

3,0 mmol de boroidreto de sódio são adicionados em porções a uma solução de 1,0 mmol de [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilóxi]acetato de etila em 5 ml de etanol a 20°C. A mistura reacional é agitada a 20°C durante 2-6 horas e em seguida evaporada. O resíduo é apreendido em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e diclorometano, e a mistura é vigorosamente agitada durante 10 minutos. As fases são separadas e a fase aquosa é novamente extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base em sua R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

15                      c1) [6-Ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilóxi]acetato de etila

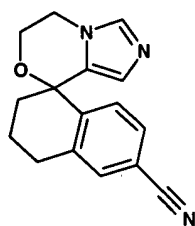
1,9 mmol de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo) é adicionado em porções a uma solução de 1,3 mmol de 5-hidróxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo em 10 ml de tetraidrofurano, e a mistura é agitada sob refluxo durante 1 hora. 3,0 mmol de bromoacetato de etila [105-36-2] são adicionados e a mistura reacional é agitada sob refluxo durante 8-16 horas. A mistura reacional é resfriada e vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com éter metil terciário (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base em sua R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

30                      d1) 5-Hidróxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

12 mmol de cloreto de etilmagnésio (3M em éter dietílico) são

adicionados a uma solução de 10 mmol de 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol [96797-15-8] em 40 ml de diclorometano. A mistura é agitada durante 45 minutos, e uma solução de 10 mmol de 5-oxo-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo [90401-84-6] em 15 ml de diclorometano é adicionada. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante a noite e saciada com solução de cloreto de amônio saturada. As fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

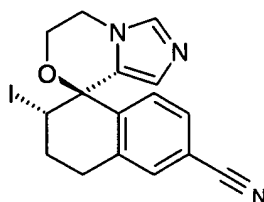
Síntese alternativa para o exemplo 1:



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

1,00 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(6'-iodo-5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)] é adicionado a uma suspensão de uma extremidade em espátula de níquel Raney em 5 ml de metanol. A mistura reacional é em seguida hidrogenada sob pressão atmosférica em temperatura ambiente durante 2-6 horas. O catalisador é filtrado através de Hyflo, a massa filtrante é lavada com metanol, e o filtrado é evaporado. O composto título é obtido a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,19 (diclorometano-amônia 2M em etanol 95:5); R<sub>t</sub> = 5,40 (gradiente II).

Os materiais de partida são preparados como segue:



a2) espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(6'-iodo-5',6',7',8'-tetraidro-naftaleno-2'-carbonitrilo)]

Uma solução de 4,00 mmol de 5-[3-(2-hidroxietil)-3H-imidazol-4-il]-7,8-diidronaftaleno-2-carbonitrilo em 30 ml de dioxano é misturada com 6 ml de água e 20,0 mmol de trifluoroacetato de prata. Uma solução de 20,0 mmol de iodo em 50 ml de dioxano é adicionada gota a gota durante o curso de 1 hora em temperatura ambiente, e a suspensão resultante é em seguida agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O sólido é filtrado através de Hyflo, a massa filtrante é lavada com acetato de etila, e o filtrado é lavado com solução de tiosulfato de sódio aquosa saturada e salmoura, secado com sulfato de sódio e evaporado. O composto título é obtido como um sólido amarelado a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,25 (diclorometano-amônia 2M em etanol 95:5); R<sub>t</sub> = 5,90 (gradiente II).

b2) 5-[3-(2-Hidroxietil)-3H-imidazol-4-il]-7,8-diidronaftaleno-2-carbonitrilo

43,0 mmol de boroidreto de sódio são adicionados em porções a uma solução de 19,5 mmol de [5-(6-ciano-3,4-diidronaftalen-1-il)imidazol-1-il]acetato de etila em 150 ml de etanol a 0°C. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida evaporada. O resíduo é apreendido em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e diclorometano é adicionado à mistura. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e as fases são separadas. A fase aquosa é novamente extraída com diclorometano, e as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,16 (diclorometano-metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:20:1); R<sub>t</sub> = 5,04 (gradiente II).

c2) [5-(6-Ciano-3,4-diidronaftalen-1-il)imidazol-1-il]acetato de etila

Uma mistura de 16,0 mmol de 5-(4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7,8-diidro-naftaleno-2-carbonitrilo, 18,0 mmol de (5-iodoimidazol-1-il)acetato (Exemplo 1f2), 0,74 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) e 16 ml de 2M de solução de bicarbonato de sódio aquosa em 100 ml de dioxano é aquecida a 80°C durante 5 horas. A mistura reacional é resfriada, vertida em água e extraída com éter metil terci-  
 5 butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,11 (diclorometano-metanol 97:3); Rt = 5,90 (gradiente II).

10                    d2) 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-7,8-diidronaftaleno-2-carbonitrilo

50,0 mmol de trifluorometanossulfonato de 6-ciano-3,4-diidronaftalen-1-ila são adicionados a uma mistura de 1,50 mmol de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), 3,00 mmol de trifenilfosfina, 75,0 mmol de  
 15 fenolato de potássio [100-67-4] e 89,8 mmol de bis(pinacolato)diboro [73183-34-3] em 210 ml de tolueno sob argônio. A mistura reacional é agitada a 50°C durante 4 horas e em seguida resfriada para a temperatura ambiente e vertida em solução de hidróxido de sódio a 1M gelada. A mistura é extraída com éter metil terci-butílico, e as fases orgânicas combinadas são  
 20 lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,19 (acetato de etila-heptano 1:10); Rt = 10,17 (gradiente II).

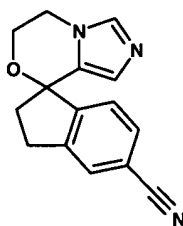
e2) Trifluorometanossulfonato de 6-ciano-3,4-diidronaftalen-1-ila  
 25                    Uma solução de 107 mmol de 5-oxo-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo [90401-84-6] e 150 mmol de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina [38222-83-2] em 380 ml de 1,2-dicloroetano é resfriada para 0-5°C em um banho gelado. 123 mmol de anidrido trifluorometanossulfônico são adicionados gota a gota a 0-5°C, e a mistura reacional é em seguida agitada a 0-  
 30 23°C durante 16 horas. 400 ml de heptano são adicionados à mistura reacional, e o sólido precipitado é filtrado através de Hyflo. A massa filtrante é lavada com heptano, e o filtrado é evaporado. O composto título é obtido

como um sólido bege a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).  
R<sub>f</sub> = 0,24 (diclorometano-heptano 1:1); R<sub>t</sub> = 7,89 (gradiente II).

f2) 5-Iodoimidazol-1-il)acetato de etila

170 mmol de bromoacetato de etila são adicionados a uma suspensão de 113 mmol de 4-iodo-1-tritilimidazol [96797-15-8] em 450 ml de acetonitrilo e 90 ml de acetato de etila. A suspensão é em seguida agitada a 80°C durante 7 dias. A mistura reacional é evaporada e o resíduo é apreendido em 300 ml de ácido acético-água 2:1 e aquecido a 50°C durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, o sólido precipitado é filtrado através de Hyflo, e a massa filtrante é lavada com ácido acético-água 1:1. O filtrado é concentrado. O resíduo é apreendido em uma mistura de 1:1 de acetato de etila e 1M de ácido hidrolórico e agitado durante 10 minutos. As fases são separadas e a fase orgânica é novamente extraída com 1M de ácido hidrolórico. As fases aquosas combinadas são ajustadas para pH 6-7 com bicarbonato de sódio sólido e em seguida extraídas com diclorometano-metanol 95:5. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como uma espuma branca a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,51 (diclorometano-metanol 9:1); R<sub>t</sub> = 2,08 (gradiente I).

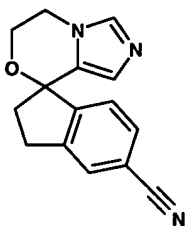
Os seguintes compostos são preparados em analogia ao processo descrito no Exemplo 1 (síntese alternativa):



3 espino-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)]

Iniciando de 1-oxo-indano-5-carbonitrilo [25724-79-2]. R<sub>f</sub> = 0,39 (diclorometano-metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:20:1); R<sub>t</sub> = 2,68 (gradiente I)

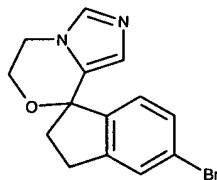
Síntese alternativa para o exemplo 3:



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)]

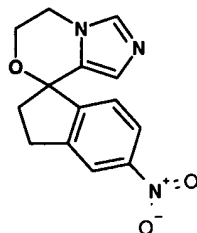
0,04 mmol de tetracis(trifenilfosfina)paládio é adicionado a uma  
 5 mistura de 1,02 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(5'-bromoindano)] e 0,68 mmol de cianeto de zinco em 10 ml de N,N-dimetilformamida absoluta. A mistura reacional é agitada a 80°C durante 1 hora e em seguida evaporada. O composto título é obtido como uma espuma branca a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,39  
 10 (diclorometano–metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:20:1); R<sub>t</sub> = 2,68 (gradiente I).

Os materiais de partida são preparados como segue:

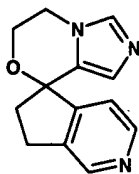


a) espiro[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(5'-bromoindano)]

15 O composto título é preparado de 5-bromoindan-1-ona [34598-49-7] em analogia ao processo descrito no Exemplo 1 (síntese alternativa 1) e obtido como um óleo amarelado. R<sub>f</sub> = 0,38 (diclorometano–metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:20:1); R<sub>t</sub> = 3,31 (gradiente I).



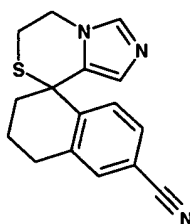
5 espiro[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(5'-nitroindano)]  
 20 iniciando de 5-nitroindan-1-ona [22246-24-8]



7 espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(6',7'-diidro-5H-[2]pirindina)]

iniciando de 6,7-diidro-[2]pirindin-5-ona [350847-80-2]

Exemplo 2



5 espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

Uma solução de 0,2 mmol de sulfonato de metano de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilsulfanil]etila em 5 ml de N,N-dimetilformamida é misturada com 1 mmol de carbonato de cézio e aquecida a 80°C durante 3 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila (2x). As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

15 Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Metanossulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilsulfanil]-etila

5 mmol de trietilamina e 2 mmol de cloreto de metanossulfonila são adicionados a uma solução de 1 mmol de 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-carbonitrilo em 10 ml de diclorometano a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C durante 1 hora, diluída com diclorometano, lavada com 1N de HCl, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título cru é identificado com base na R<sub>f</sub> e utilizado sem outra purificação no próximo estágio.

b1) 5-(2-Hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

1,2 mmol de cloreto de trifenilmetila [76-83-5] é adicionado a uma solução de 1,0 mmol de 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo e 1,5 mmol de trietilamina em 5 ml de diclorometano a 0-5°C. A solução reacional é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, vertida em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

c1) 5-(2-Hidroxietilsulfanil)-5-(1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

5 moles% de ácido p-toluenossulfônico são adicionados a uma solução de 1 mmol de 5-hidróxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo e 2,2 mmol de 2-mercaptoetanol [60-24-2] em 10 ml de xileno, e a mistura é aquecida até o refluxo na presença de pe-neiras moleculares (4 Å) durante a noite. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com 1M de solução de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

d1) 5-Hidróxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

3 ml de 2M de HCl são adicionados a uma solução de 1 mmol de 5-hidróxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo (Exemplo 1d1) em 15 ml de tetraidrofurano, e a mistura é aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e evaporada. O resíduo é misturado com 1M de solução de bicarbonato de sódio e extraído com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



Síntese alternativa para 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo:

b2) 5-(2-Hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

5 O composto título é obtido em analogia ao Exemplo 1b1 iniciando de [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etila.

c2) [6-Ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilsulfanil]-acetato de etila

10 O composto título é obtido em analogia ao Exemplo 1c1 iniciando de 5-mercaptop-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo.

e2) 5-Mercapto-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo

15 Uma solução de 1 mmol de 5-hidróxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo (Exemplo 1d1) e 0,5 mmol de 2,4-dissulfeto de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reagente de Lawesson) [19172-47-5] em 10 ml de tolueno é aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e evaporada. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

20

Síntese alternativa para [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilsulfanil]acetato de etila:

c3) [6-Ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilsulfanil]-acetato de etila

25

O composto título é obtido em analogia ao Exemplo 2b1 iniciando de [6-ciano-1-(1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etila.

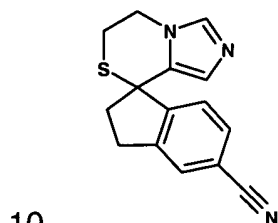
d3) [6-Ciano-1-(1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilsulfanil]-acetato de etila

30

Uma solução de 1,00 mmol de 5-hidróxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo (Exemplo 2c1) e 10 mmol de mer-

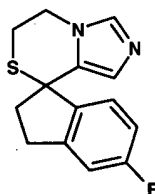
captoacetato de etila [623-51-8] em 2 ml de ácido trifluoroacético é agitada a 70°C durante 24 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, vertida em água gelada e neutralizada com 4M de solução de hidróxido de sódio. A mistura é extraída com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

Os seguintes compostos são preparados em analogia ao processo descrito no Exemplo 2:



4 espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)]

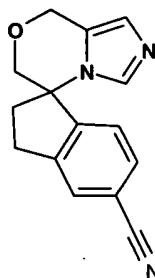
iniciando de 1-oxo-indano-5-carbonitrilo [25724-79-2]



6 espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazina)-8,1'-(5'-fluoroindano)]

15 iniciando de 5-fluoroindan-1-ona [700-84-5]

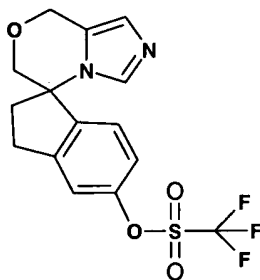
#### Exemplo 8



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-cianoindano)]

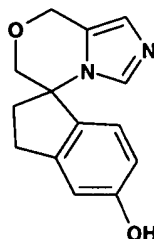
Uma solução de 1 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-trifluorometanossulfonilóxiindano)] em 20 ml de tolueno é misturada com 2 mmol de cianeto de zinco e 5 moles% de tetrakis(trifenilfosfina)paládio, desgaseificada e aquecida a 120°C durante 20 horas. A solução reacional é resfriada e agitada com água e éter metil terc-butílico. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter metil terc-butílico (2×). As fases orgânicas são combinadas e evaporadas até a secura. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na Rf por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

Os materiais de partida são preparados como segue:



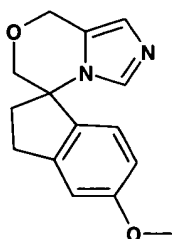
a) espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-trifluorometanossulfonilóxi-indano)]

2,2 mmol de N-fenilbis(trifluorometanossulfonil)amina) e 2,5 mmol de trietilamina são adicionados a uma solução de 2 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-hidroxiindano)] em 20 ml de diclorometano sob argônio. A solução reacional é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida evaporada até a secura. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na Rf por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



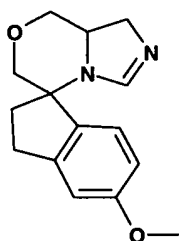
b) espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-hidroxiindano)]

Uma mistura de 3,6 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metóxi-indano)] e 10 ml de iodeto de trimetilsilila em 40 ml de acetonitrilo é aquecida até o refluxo durante 24 horas. 10 ml de metanol são cuidadosamente adicionados, e a mistura é aquecida até o refluxo durante um adicional de 30 minutos. A mistura reacional é evaporada. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na Rf por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



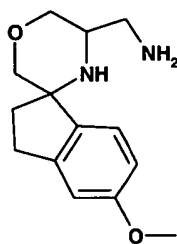
c) espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

10 Uma mistura de 1,9 mmol de espiro-[(5,6,8,8a-tetraidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] e 1 g de dióxido de manganês em 50 ml de tolueno é aquecida até o refluxo durante 0,5 hora. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, o sólido é filtrado através de Hyflo, e o filtrado é evaporado. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na Rf por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



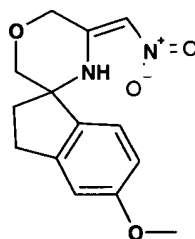
d) espiro-[(5,6,8,8a-Tetraidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

20 Uma solução de 31 mmoles de espiro-[(3-(aminometil)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] e 31 mmoles de N,N-dimetilformamida dimetil acetal em 50 ml de diclorometano é aquecida até o refluxo durante 6 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e evaporada. O composto título cru é identificado a partir do resíduo com base na Rf. O composto título é empregado sem outra purificação no próximo estágio.



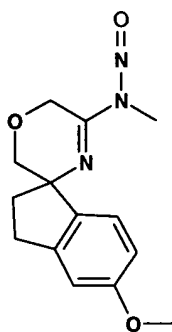
e1) espiro-[(3-(Aminometil)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

- Uma mistura de 50 mmol de espiro-[(3-[1-nitrometilideno]morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] e 5 colheres de chá de níquel Raney em 500 ml de tetraidrofurano e 250 ml de metanol é hidrogenada sob pressão atmosférica durante 5 horas. A mistura reacional é filtrada através de Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto título cru é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub>. O composto título é empregado sem outra purificação no próximo estágio.



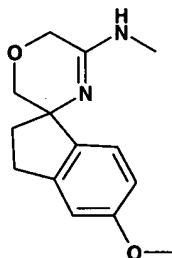
f1) espiro-[(3-[1-Nitrometilideno]morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

- Uma mistura de 100 mmol de espiro-[(3-(N-nitroso-N-metilamino)-5,6-diidro-2H-[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)], 200 ml de N,N-dimetilformamida, 50 ml de nitrometano e 115 mmol de terc-butóxido de potássio é agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura é saciada adicionando-se 20 ml de ácido acético glacial e é diluída com diclorometano e água. A fase orgânica é separada, lavada com água, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



g) espiro-[(3-(N-Nitroso-N-metilamino)-5,6-diidro-2H-[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metóxi-indano)]

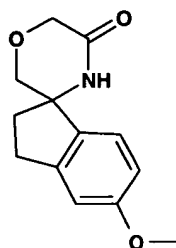
125 mmol de nitrato de sódio são adicionados em porções a uma solução de 100 mmol de espiro-[(3-(N-metilamino)-5,6-diidro-2H-[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] em 200 ml de ácido acético glacial em temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada durante 1,5 horas. É diluída com diclorometano e água. A fase orgânica é separada, lavada com água, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



h) espiro-[(3-(N-Metilamino)-5,6-diidro-2H-[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Uma solução de 69,5 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)] em 200 ml de tetraidrofurano e 25 ml de benzeno é resfriada para 0°C e saturada com metilamina. Uma solução de 19 g de tetracloreto de titânio em 25 ml de benzeno é adicionada gota a gota durante o curso de 15 minutos. Após a adição ser concluída, a mistura reacional é aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada para 0°C e cautelosamente saciada com 60 ml de água. É filtrada através de Hyflo, e a massa filtrante é lavada diversas vezes com tetraidrofurano. As fases do filtrado são separadas, e a fase orgânica é secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na

Rf por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).



i) espiro-[(Morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metossiindano)]

Uma solução de 97,3 mmol de terc-butóxido de potássio em 180 ml de álcool terc-amílico é misturada em temperatura ambiente com 39,0 mmol de 2-cloro-N-(1-hidroximetil-5-metoxiindan-1-il)-acetamida e agitada durante 2 horas. A mistura reacional é vertida em água e extraída com éter metil terc-butilico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como um sólido bege que é empregado sem outra purificação para o próximo estágio. R<sub>f</sub> = 0,21 (acetato de etila-heptano 2:1); R<sub>t</sub> = 2,98 (gradiente I).

j) 2-Cloro-N-(1-hidroksimetil-5-metoksiindan-1-il)acetamida

Uma solução de 60,0 mmol de (1-amino-5-metoxiindan-1-il)metanol em 120 ml de acetonitrilo e 40 ml de metanol é resfriada para -10°C e 69 mmol de trietilamina e, gota a gota durante o curso de 1 hora, 80,5 mmol de cloreto de cloroacetila são sucessivamente adicionados. A mistura reacional é aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura reacional é vertida em água e extraída com éter metil terc-butilico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como um sólido bege que é empregado sem outra purificação para o próximo estágio.  $R_f = 0,15$  (acetato de etila–heptano 1:1);  $R_t = 3,01$  (gradiente I).

k) (1-Amino-5-metoksiindan-1-il)metanol

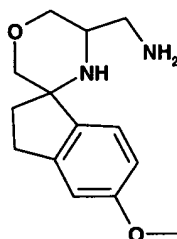
Uma suspensão de 168 mmol de hidreto de alumínio de lítio em 300 ml de tetraidrofurano é resfriada para 0-5°C. 80,0 mmol de ácido 1-amino-5-metoxiindano-1-carboxílico são adicionados em porções, e a mistura reacional é em seguida aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e saciada com 7,8 ml de

água, 36,2 ml de solução de hidróxido de sódio a 1M e um adicional de 21,0 ml de água. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida filtrada através de Hyflo. O filtrado é evaporado. O composto título é obtido como um sólido bege que é empregado sem outra purificação para o próximo estágio. Rt = 2,36 (gradiente III).

l) Ácido 1-amino-5-metoxiindano-1-carboxílico

748 mmol de octaidrato de hidróxido de bário são adicionados a uma suspensão de 187 mmol de 2',3'-diidro-5'-metoxiespiro[imidazolidina-4,1'-[1H]indano]-2,5-diona [66892-41-9] em 1200 ml de água. A mistura reacional é aquecida até o refluxo durante 4 dias, resfriada e ajustada para pH = 2 adicionando-se gota a gota ácido sulfúrico concentrado. A suspensão é filtrada através de Hyflo e a massa filtrante é lavada com água. O filtrado é ajustado para pH 9,5 com solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada e concentrado para um volume remanescente de cerca de 300 ml. O resíduo é agitado em temperatura ambiente durante 16 horas, o sólido precipitado é filtrado, e a massa filtrante é lavada com água gelada e éter dietílico e em seguida secada. O composto título é obtido como um sólido bege pálido. Rt = 2,28 (gradiente III)

Sínteses alternativas para espiro-[(3-(aminometil)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

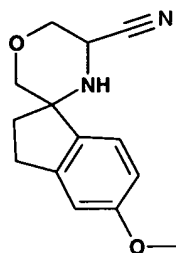


e2) espiro-[(3-(Aminometil)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Uma mistura de 40,1 mmoles de espiro-[(3-(ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] e 2 g de níquel Raney (ativada por lavagem com água para pH 7 e subsequente lavagem com etanol) em 200 ml de etanol é hidrogenada sob uma pressão de 351,53 kg/cm<sup>2</sup> durante 12 horas. A mistura reacional é filtrada através de Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto título cru é identificado a partir do resíduo com base na Rf. O compos-

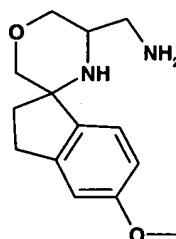


to título é empregado sem outra purificação no próximo estágio.



**f2) espiro-[(3-(Ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]**

7,8 ml de acetato de etila são adicionados a uma solução de 160 mmol de hidreto de alumínio de lítio (1M em hexano) em 750 ml de tetraidrofurano a 0°C, e a mistura é agitada a 0°C durante 2 horas. Uma solução de 20 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)] (Exemplo 8i) em 250 ml de tetraidrofurano é adicionada gota a gota a esta solução, e a mistura reacional é agitada a 0°C durante 45 minutos. 600 ml de ácido acético glacial e em seguida 120 mmol de uma solução de cianeto de potássio aquosa a 4,5M são adicionados. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional é diluída com 1M de solução de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila-tetraidrofurano 1:1 (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na R<sub>f</sub> por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F).

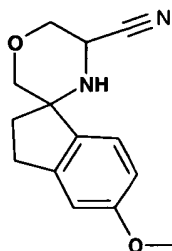


**e3) espiro-[(3-(Aminometil)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]**

3,00 mmol de hidreto de alumínio de lítio são adicionados em porções a uma solução de 1,00 mmol de espiro-[(3-(ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] (Exemplo 8 f2) em 5 ml de tetraidrofurano a 0°C. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida saciada com 0,25 ml de metanol. A mistura é misturada com 20 ml de diclorometano, 20 mg de carbonato de potássio sólido e 0,30 ml de água e

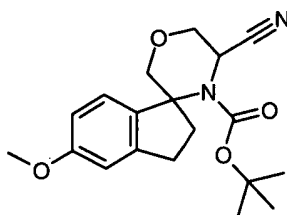
filtrada através de Hyflo. A massa filtrante é lavada com diclorometano e o filtrado é evaporado. O composto título é identificado a partir do resíduo com base na  $R_f$  por cromatografia *flash* ( $\text{SiO}_2$  60F).

Sínteses alternativas para espiro-[(3-(ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]



f3) espiro-[(3-(Ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

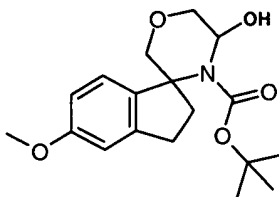
1,8 ml de ácido trifluoroacético é adicionado a uma solução de 0,51 mmol de espiro-[éster terc-butílico de ácido (3-(ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] em 1,8 ml de diclorometano a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C durante 2 horas e em seguida vertida em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como uma resina marrom a partir do resíduo por cromatografia *flash* ( $\text{SiO}_2$  60F).  $R_f$  = 0,52 (diclorometano-metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:2:1);  $R_t$  = 2,78 (gradiente I).



g3) espiro-[(3-(Ciano)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico éster terc-butílico de ácido]

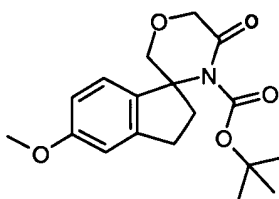
Uma solução de 1,22 mmol de espiro-[éster terc-butílico de ácido (3-(hidróxi)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] em 5 ml de acetonitrilo absoluto é resfriada para -30°C - -40°C. 6,11 mmol de cianeto de trimetilsilila e 0,10 mmol de triflato de escândio são adicionados à solução reacional, e a mistura é agitada a -30°C - -40°C durante 1 hora. A solução reacional é misturada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e

extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como uma resina amarelada a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,41 (acetato de etila-heptano 1:1); R<sub>t</sub> = 4,68 (gradiente I).



h3) espiro-[éster terc-butílico de ácido (3-(Hidróxi)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico]

3,55 mmol de solução de hidreto de alumínio de diisobutila (1M em diclorometano) são adicionados gota a gota a uma solução de 1,41 mmol de espiro-[éster terc-butílico de ácido (morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] em 5 ml de tetraidrofurano absoluto a -78° sob argônio. A solução reacional é agitada a -78°C durante 1 hora e em seguida saciada com 0,30 ml de metanol. A mistura é vertida em solução de sal de Rochelle a 1M aquosa e extraída com éter metil terc-butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como resina marrom e empregado sem outra purificação para o próximo estágio. R<sub>t</sub> = 4,04 (gradiente I).

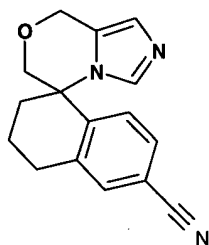


i3) espiro-[éster terc-butílico de ácido (Morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico]

2,34 mmol de solução de n-butilítio (1,7M em hexano) são adicionados gota a gota a uma solução de 2,14 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)] (Exemplo 8i) em 14 ml de tetraidrofurano absoluto a -78°C sob argônio. A solução reacional é agitada a -78°C durante 30 minutos e em seguida uma solução de 2,88 mmol de dicarbonato de di-

terc-butila é adicionado. A solução reacional é descongelada para a temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 1 hora. A mistura reacional é vertida em solução de cloreto de amônio aquosa saturada e extraída com éter metil terc-butilico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto título é obtido como uma resina amarelada a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,16 (acetato de etila-heptano 1:2); R<sub>t</sub> = 4,25 (gradiente I).

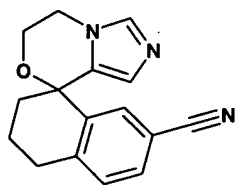
O seguinte composto é preparado em analogia aos processos descritos no Exemplo 8:



9 espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(6'-ciano-1',2',3',4'-tetraidronaftaleno)]

Iniciando de (1-amino-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)metanol [153707-95-0]

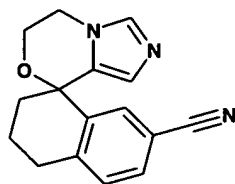
15 Exemplo 10



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,8'-(5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

O composto título é preparado em analogia ao Exemplo 1 (síntese alternativa) iniciando de 8-oxo-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo [776328-39-3]. R<sub>f</sub> = 0,24 (diclorometano-metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:10:1); R<sub>t</sub> = 2,89 (gradiente I).

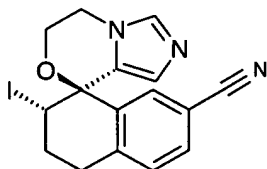
Síntese alternativa para o exemplo 10:



espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,8'-(5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

Uma solução de 1,27 mmol de espiro-[(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,8'-(7'-iodo-5',6',7',8'-tetraidronaftaleno-2'-carbonitrilo)] e 1,80 mmol de hidreto de tributilestano em 10 ml de diclorometano absoluto é aquecida até o refluxo durante 2 horas. A solução reacional é resfriada e misturada com 10 ml de 1M de solução de hidróxido de sódio. A mistura reacional é vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e as fases são em seguida separadas. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia *flash* (SiO<sub>2</sub> 60F) e subsequente agitação com éter dietílico. R<sub>f</sub> = 0,24 (diclorometano-metanol-25% de solução de amônia aquosa 200:10:1); R<sub>t</sub> = 2,89 (gradiente I).

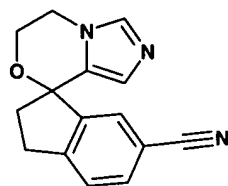
Os materiais de partida são preparados como segue:



a2) espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,8'-(7'-iodo-5',6',7',8'-tetraidro-naftaleno-2'-carbonitrilo)]

O composto título é preparado em analogia ao Exemplo 1a2 iniciando de 8-oxo-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-carbonitrilo [776328-39-3].

#### Exemplo 11



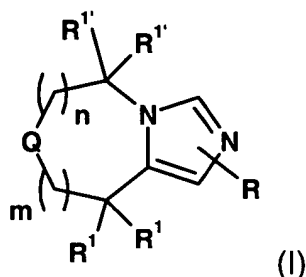
espiro-[(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,1'-(indano-

6'-carbonitrilo)]

O composto título é preparado em analogia ao Exemplo 3 (síntese alternativa) iniciando de 6-bromoindan-1-ona [14548-39-1].

## REIVINDICAÇÕES

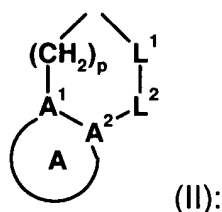
### 1. Composto da fórmula geral



em que

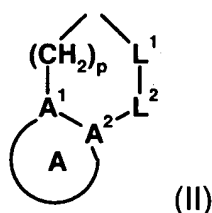
R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

- 5 a) R<sup>1</sup> é em cada caso hidrogênio, e R<sup>1'</sup> e R<sup>1</sup> são juntos um radical da fórmula



ou

- b) R<sup>1</sup> e R<sup>1</sup> são juntos um radical da fórmula



e R<sup>1'</sup> é em cada caso hidrogênio,

- 10 e para ambos a) e b):

A<sup>1</sup> e A<sup>2</sup> são dois átomos de anel orto, e A é arila ou heterociclila, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxicarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

15

L<sup>1</sup> é -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C=N-, -CH<sub>2</sub>-C=N-, -C=N-O-, -CH<sub>2</sub>-C=N-O-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-

CH<sub>2</sub>-S-, -CH=CH-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH=CH-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH=CH-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH=CH-N=N-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH=CH-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH=CH-SO<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- ou -SO<sub>2</sub>-, cujos radicais podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 R<sup>3</sup>;

L<sup>2</sup> é -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- ou, se L<sup>1</sup> for -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, será também -N=C-, -N=C-CH<sub>2</sub>-, -O-N=C-CH<sub>2</sub> ou -O-N=C-, cujos radicais podem opcionalmente ser substituídos por 1-3 R<sup>3</sup> ou, se L<sup>1</sup> não for -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- ou -SO<sub>2</sub>-, será também uma ligação;

R<sup>3</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoxicarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> alquilcarbonila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilsulfonila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número de 0, 1 ou 2;

n é um número de 0, 1 ou 2;

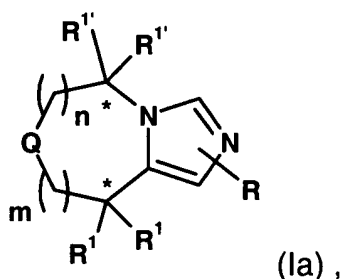
p é um número de 0, 1, 2, 3 ou 4;

onde

m e n não são simultaneamente 0 e, se R<sup>1</sup> for hidrogênio, n será 1 ou 2;

ou um sal, preferivelmente um sal farmacologicamente aceitável, deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que corresponde à fórmula geral



ou um sal, preferivelmente um sal farmacologicamente aceitável, deste, onde os significados dos substituintes R, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, Q, m e n são como indicados para os compostos da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, e \* designa um átomo de carbono assimétrico no átomo de C para o qual os respectivos pares de substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> não são ambos hidrogênio.



3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, onde R é deutério ou hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, onde A é opcionalmente substituída 4-acetilfenila, 4-cianofenila, 4-metanossulfonilfenila, 4-metoxifenila, 4-nitrofenila, 4-heterociclílfenila, onde o heterociclo preferivelmente compreende pelo menos um átomo de nitrogênio, ou piridila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, onde o grupo  $-L^1-L^2-$  é  $C_1-C_4$  alquilenos que é opcionalmente substituído por 1-3  $C_1-C_8$  alcóxi,  $C_1-C_8$  alcóxicarbonila,  $C_1-C_8$  alquila,  $C_0-C_8$  alquilcarbonila ou  $C_1-C_8$  alquilsulfonila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde n é 1.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, onde p é 0.

8. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a fabricação de um medicamento.

9. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a fabricação de um medicamento humano para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo.

10. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a fabricação de um medicamento humano para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados por liberação de cortisol excessiva.

11. Método para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo, onde uma quantidade terapeuticamente

eficaz de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 é utilizado.

5 12. Método para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados por liberação de cortisol excessiva, onde uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 é utilizado.

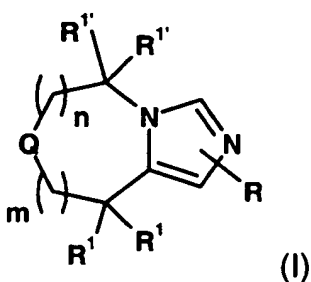
10 13. Produto farmacêutico compreendendo um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e excipientes convencionais.

15 14. Combinação farmacêutica na forma de um produto ou de um *kit* composto de componentes individuais consistindo a) em um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e b) pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tem um efeito de redução da pressão sanguínea, inotrópico, metabólico ou redução de lipídeo.

## RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS ESPIRO-IMIDAZO".

A presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos da fórmula geral



- 5 e sais, preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis, destes, em que R, R¹, R¹', Q, m e n têm os significados explicados em detalhes na descrição, um processo para sua preparação e uso destes compostos como medicamentos, em particular como inibidores de aldosterona sintase.