

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

(21) **PI0619536-9 A2**

(22) Data de Depósito: 08/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 5/42

(54) **Título:** COMPOSTOS IMIDAZOLIL BIS-HETEROCÍCLICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 EP 05 111907.1

(73) **Titular(es):** Speedel Experimenta AG

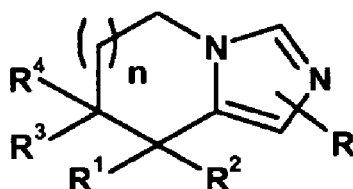
(72) **Inventor(es):** Aleksandar Stojanovic, Christiane Marti,
Michael Quirnbach, Peter Herold, Robert Mah, Stefan Stutz, Vincenzo
Tschinke

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006069462 de
08/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065942de
14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS IMIDAZOLIL BIS-HETEROCÍCLICOS. A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I), nos quais R, R¹, R², R³, R⁴ e n têm as definições elucidadas em maiores detalhes na descrição a um processo para prepará-los e ao uso desses compostos como medicamentos, particularmente como inibidores da aldosterona sintase.



(I)

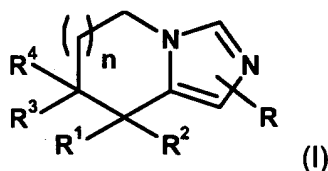


PI0619536-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS IMIDAZOLIL BIS-HETEROCÍCLICOS**".

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos, aos processos para preparar os compostos, a produtos farmacêuticos compreendendo os mesmos, e aos seus usos como ingredientes farmacêuticos ativos, particularmente como inibidores da aldosterona sintase.

A presente invenção primeiramente proporciona compostos de fórmula geral



no qual

10 R a) é deutério, halogênio, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio;

ou

b) é alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈;

15 R¹ é arilalquila C₀-C₄ ou heterociclilalquila C₀-C₄ insaturada, cujos radicais são substituídos por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfanila C₁-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila;

20 R² a) é deutério, halogênio, hidroxila ou hidrogênio; ou

b) é alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₄-alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₄, arilalquila C₀-C₄, carboxialquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₈ ou heterociclilalquila C₀-C₄ insaturada, cujos radicais são não-substituídos ou substituídos por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R^3 a) é deutério, halogênio, hidroxila, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

R^4 a) é deutério, halogênio, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

n é um número 0, 1 ou 2;

e sais dos mesmos, preferivelmente sais farmacologicamente úteis dos mesmos,

onde

se R^2 é hidrogênio, R^1 não é carbazolila, fluorenila ou naftila;

se R é hidrogênio e R^2 é hidroxila, R^1 não é alcóxi C_1-C_8 ou halobenzenotiofen-2-ila, carbamoilnaftila não-alquilada ou N-mono- ou N,N-dialquilada C_{1-8} , bifenila ou 4-bromofenila não-substituída ou substituída.

A presente invenção ainda proporciona compostos de fórmula geral (I), nos quais (A) R^1 é fenila ou piridila se R , R^2 , R^3 e R^4 são hidrogênio e n é 0, por meio do que fenila ou piridila é substituída por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, trialkilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte sendo localizado na posição "para" (em relação ao sistema do anel 6,7-diidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-7-il); ou

(B) R^1 é fenila ou heterociclila insaturada se R , R^2 , R^3 e R^4 são hidrogênio e n é 1, por meio do que fenila ou heterociclila insaturada é substituída por 3-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, trialkilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila; ou

(C) R^1 é arila ou heterociclila insaturada, cujos radicais são substituídos por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída

ou substituída, arilaloxycarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte sendo alquilsulfanila C₁-C₈, hidroxila, nitro ou óxido; ou

- 5 (D) R¹ é arila ou heterociclila insaturada se R³ e R⁴ não forem ambos simultaneamente deutério ou hidrogênio, por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila; ou

- (E) R¹ é arila ou heterociclila insaturada se R² for hidroxila ou alcóxi C₁-C₈, por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila;

- R a) é deutério, halogênio, trialquilsilila C₁₋₄, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

- 20 b) é alcóxi C₁-C₈ alcóxi ou alquila C₁-C₈;

R² a) é deutério, halogênio, hidroxila ou halogênio; ou

- ou b) é alquenila C₂-C₈, alquinila C₂-C₈, alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₄-alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₄, arilalquila C₀-C₄, carboxialquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₈ ou heterocicllalquila C₀-C₄ insaturado, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila;

- 30 R³ a) é deutério, halogênio, hidroxila, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈;

R⁴ a) é deutério, halogênio, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈;

n é um número 0, 1 ou 2;

5 e sais dos mesmos, preferivelmente sais farmacologicamente úteis dos mesmos,

onde,

se R² é hidrogênio R¹ não é carbazolila, fluorenila ou naftila;

se R é hidrogênio e R² é hidroxila, R¹ não é alcóxi C₁-C₈ ou halobenzenotiofen-2-ila, 4-bromofenila ou bifenila não-substituída ou substituída.

O termo arila significa um hidrocarboneto aromático o qual contém geralmente de 5 a 14, preferivelmente de 6 a 10 átomos de carbono e é, por exemplo, fenila, ou naftila, por exemplo, 1- ou 2-naftila. É dada preferência a arila contendo de 6 a 10 átomos de carbono, particularmente fenila. É preferido arila, o que está em conformidade com a regra de Hückel. Os radicais determinados podem ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, tais como uma ou duas, em cujo caso o substituinte pode estar em qualquer posição, tal como na posição o, m ou p do radical fenila ou na posição 3 ou 4 do radical 1- ou 2-naftila, e também pode haver dois ou mais substituintes idênticos ou diferentes. Exemplos de substituintes em radicais arila ou nos radicais fenila ou naftila preferidos são como se segue: alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Arilalquila C₀-C₄ é, por exemplo, fenila, naftila ou benzila.

O termo heterociclila significa um sistema de anel monocíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, de 4 a 8 membros, mais preferivelmente de 5 membros, para um sistema de anel bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, de 7 a 12 membros, mais preferivelmente de 9 a 10 membros, e também para um sistema de anel tricíclico parcialmen-

te saturado ou insaturado, de 7 a 12 membros, o qual contém um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível que um átomo de N, O ou S adicional esteja presente em um anel. Os radicais declarados podem ser não-substituídos ou podem ser substituídos uma ou mais vezes, tal como uma ou duas vezes, e também pode ser dois ou mais substituintes idênticos ou diferentes. Exemplos de substituintes em radicais heterociclila são os seguintes: alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Heterociclilalquila C₀-C₄ saturada é, por exemplo, azepanila, azetidinila, aziridinila, 3,4-diidroxilpirrolidinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 3,5-dimetilmorfolinila, dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, 4,4-dioxotiomorfolinila, ditianila, ditiolanila, 2-hidroxilmetilpirrolidinila, 4-hidroxilpiperidinila, 3-hidroxilpirrolidinila, 4-metilpiperazinila, 1-metilpiperidinila, 1-metilpirrolidinila, morfolinila, oxatianila, oxepanila, 2-oxoazepanila, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopiperidinila, 4-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxotetraidropirimidinila, 4-oxotiomorfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, tiepanila ou tiomorfolinila.

Heterociclilalquila C₀-C₄ bicíclico parcialmente saturado é, por exemplo, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofuranila ou 4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolila.

Heterociclilalquila C₀-C₄ bicíclica insaturada é, por exemplo, benzofuranila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzotiofenila, quinolinila, imidazo[1,5-a]piridinila, indazolila, indolila or isoquinolinila.

Heterociclilalquila C₀-C₄ monocíclica insaturada é, por exemplo, imidazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila ou tiofenila.

Alquenila C₂-C₈ é, por exemplo, etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, butenila secundária, butenila terciária ou um grupo pen-

tenila, hexenila ou heptenila.

Alquinila C_2-C_8 é, por exemplo, etinila, propinila, butinila ou um grupo pentinila, hexinila ou heptinila.

5 Alcóxi C_1-C_8 é, por exemplo, alcóxi C_1-C_5 , tal como metóxi, etóxi, propilóxi, isopropilóxi, butilóxi, isobutilóxi, butilóxi secundário, butilóxi terciário ou pentilóxi, porém também pode ser um grupo hexilóxi ou heptilóxi.

Alcoxicarbonila C_1-C_8 é preferivelmente alcoxicarbonila C_1-C_4 , tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propiloxicarbonila, isopropiloxicarbonila, butiloxicarbonila, isobutiloxicarbonila, butiloxicarbonila secundária ou
10 butiloxicarbonila terciária.

Alcoxicarbonila C_1-C_4 -alquila C_1-C_4 é, por exemplo, metoxicarbonila- ou etoxicarbonilmetila, 2-metoxicarbonila- ou 2-etoxicarboniletila, 3-metoxicarbonila- ou 3-etoxicarbonilpropila ou 4-etoxicarbonilbutila.

Alquila C_1-C_8 pode ser linear ou ramificado e/ou com ponte e é,
15 por exemplo, um grupo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundária, butila terciária ou uma pentila, hexila ou heptila.

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

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

Cicloalquila C_3-C_8 é preferivelmente cicloalquila de 3, 5 ou 6 membros, tais como ciclopropila, ciclopentila e cicloexila.

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

Os grupos dos compostos especificados abaixo não devem ser considerados como sendo fechados; ao contrário, partes desses grupos de compostos podem ser substituídos uns pelos outros ou através das definições dadas acima, ou podem ser omitidos, de uma forma significativa, tal
30 como de modo a substituir definições gerais por definições mais específicas. As definições estabelecidas se aplicam nas ligações dos princípios químicos gerais, tal como das valências habituais para átomos, por exemplo.

Um grupo preferido para os compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais (A) R^1 é fenila ou piridila se R , R^2 , R^3 e R^4 são hidrogênio e n é 0, por meio do que fenila ou piridila é substituída por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfanila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte estando localizado na posição "para" (em relação ao sistema de anel 6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-ila).

10 Outro grupo preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais

(B) R^1 é fenila ou heterociclila insaturada se R , R^2 , R^3 e R^4 são hidrogênio e n é 1, por meio do que fenila ou heterociclila insaturada é substituída por 3-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfanila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila.

20 Outro grupo preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais

(C) R^1 é arila ou heterociclila insaturada, cujos radicais são substituídos por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfanila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte sendo alquilsulfanila C_1-C_8 , hidroxila, nitro ou óxido.

Outro grupo preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais

30 (D) R^1 é arila ou heterociclila insaturada se R^3 e R^4 são ambos não simultaneamente deutério ou hidrogênio, por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 ,

alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfanila C₁-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila.

5 Outro grupo preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais

(E) R¹ é arila ou heterociclila insaturada se R² é hidroxila ou alcóxi C₁-C₈, por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈,
10 alquilsulfanila C₁-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila.

 Outro grupo preferido dos compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais R¹ é piridila, sob as condições conforme especificado para
15 (A); ou é fenila, sob as condições conforme especificadas para (A) ou (B); ou é arila ou heterociclila insaturada, substituído conforme especificada em (C), (D) ou (E), heterociclil sendo selecionada com referência particular de benzo-
 furanila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo-
20 tiofenila, imidazolila, indazolila, indolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tiazolila ou tiofenila; e sais dos mesmos, preferivelmente sais dos mesmos farmacologicamente úteis,

 Outro grupo preferido de compostos de fórmula (I) são os compostos nos quais R¹ tem a definição conforme especificado para (A), (B), (C),
25 (D) ou (E), mais preferivelmente conforme especificado para (A), (B) ou (C);

R é alquila C₁-C₈, deutério, trialquilsilila C₁-C₄ ou hidrogênio;

R² a) é deutério, halogênio, hidroxila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈;

30 R³ a) é deutério, halogênio, hidroxila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C₁-C₈ ou alquila C₁-C₈;

R⁴ a) é deutério, halogênio ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

n é 0 ou 1;

e seus sais, preferivelmente seus sais farmacologicamente úteis.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula (I) nos
5 quais R é preferivelmente alquila C_1-C_8 , deutério, trialkilsilila C_1-C_4 ou hidrogênio, particularmente preferivelmente deutério ou hidrogênio; e seus sais, preferivelmente seus sais farmacologicamente úteis.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula (I), nos
quais R^2 é preferivelmente alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , arilalquila C_0-C_4 , deu-
10 tério, hidroxila ou hidrogênio, particularmente preferivelmente alquila C_1-C_8 , deutério, hidroxila ou hidrogênio; e seus sais, preferivelmente seus sais farmacologicamente úteis.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula (I), nos
quais R^3 é preferivelmente alquila C_1-C_8 , deutério, halogênio ou hidrogênio; e
15 sais dos mesmos, preferivelmente sais dos mesmos farmacologicamente úteis.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula (I), nos
quais R^4 é preferivelmente alquila C_1-C_8 , deutério, halogênio ou hidrogênio; e
seus sais, preferivelmente seus sais farmacologicamente úteis.

20 N é preferivelmente um número 0 ou 1.

Substituintes preferidos para arila ou heterociclila insaturada são
alcóxi C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_1-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , ciano,
halogênio, nitro, óxido, arila substituído ou não-substituído, particularmente
fenila não-substituída ou substituída, ou heterociclila não-substituída ou
25 substituída, particularmente tetrazolila não-substituída ou substituída, tiazoli-
la não-substituída ou substituída ou tiofenila não-substituída ou substituída.
Substituintes especialmente preferidos para arila ou heterociclila insaturada
são acetila, cloro, ciano, flúor, metanossulfonila, nitro ou óxido.

Preferivelmente R^1 é 4-acetilfenila não-substituída ou substituí-
30 da, 4-cianofenila não-substituída ou substituída, 4-fluorfenila não-substituída
ou substituída, 4-metanossulfonilmetila não-substituída ou substituída ou 4-
nitrofenila não-substituída ou substituída.

Da mesma forma, preferivelmente R^1 é um substituinte heterociclila não-saturado mono-, di- ou trissubstituído, os substituintes sendo preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi e trifluormetila.

Com referência particular, R^1 é benzofuran-3-ila, 1H-benzoimidazol-1-ila, benzo[d]isotiazol-3-ila, benzo[d]isoxazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, imidazol-1-ila, indolila, oxazol-4-ila, piridin-4-ila, tiazol-4-ila ou tiofen-3-ila, cujos radicais são substituídos, e os substituintes são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , halogênio, ciano, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi e trifluormetila.

Também com referência muito particular, R^1 é 1H-benzoimidazol-1-ila, benzo[d]isotiazol-3-ila, benzo[d]isoxazol-3-ila, imidazol-1-ila ou piridin-4-ila, cujos radicais são substituídos, e os substituintes são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alcóxicarbonila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C_0-C_4 , halogênio, ciano, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi e trifluormetila.

Adicionalmente com referência particular, R^1 é um radical fenila mono-, di- ou trissubstituído o qual tem pelo menos um substituinte, preferivelmente ciano, flúor, acetila, metanossulfonila, nitro ou heterociclila não-substituída ou substituída, o heterociclo contendo preferivelmente pelo menos um átomo de nitrogênio, na posição 4.

É dada preferência particular aos compostos nos quais R^2 é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila ou alquila C_1-C_8 , e R^4 é hidrogênio, deutério ou alquila C_1-C_8 e no qual R^1 é um radical fenila mono-, di- ou tris-

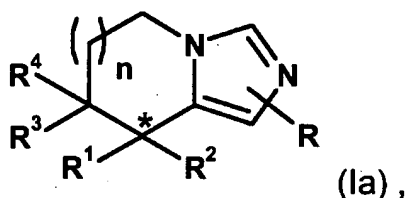
substituído o qual tem pelo menos um substituinte, preferivelmente acetila, metanossulfonila, nitro ou heterociclila não-substituída ou substituída, o heterociclo contendo preferivelmente pelo menos um átomo de nitrogênio, na posição 4.

- 5 Da mesma forma, são particularmente preferidos os compostos nos quais R^2 é deutério, halogênio, hidroxila ou alquila C_1-C_8 e/ou R^4 é deutério ou alquila C_1-C_8 e no qual R^1 é um radical 4-fluorfenila ou 4-cianofenila não-substituído ou mono- ou dissustituído.

- 10 Da mesma forma, são particularmente preferidos os compostos nos quais R^1 é um 4-ciano-3-trifluorometilfenila, 4-ciano-3-metoxifenila, 4-ciano-3-trifluorometoxifenila, 3-bromo-4-cianofenila ou 3-cloro-4-cianofenila, 3,5-difluor-4-cianofenila o qual, caso desejado, pode ser substituído por outro substituinte no radical fenila, e R^2 e R^4 são hidrogênio.

- 15 Da mesma forma, são particularmente preferidos os compostos nos quais R^1 é um radical 4-cianofenila não-substituído ou mono- ou dissustituído o qual é substituído na posição 3 por um radical fenila não-substituído ou mono-, di- ou trissustituído, e no qual R^2 é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila ou alcoila C_1-C_8 e R^4 é hidrogênio, deutério ou alquila C_1-C_8 .

- 20 Compostos particularmente preferidos de fórmula (I) são aqueles de fórmula geral (Ia)



nos quais R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e n têm as definições especificadas acima para os compostos de fórmula (I), as preferências acima se aplicando de maneira análoga.

- 25 * denota um átomo de carbono assimétrico.

Os compostos de fórmula (I), os quais possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico, podem existir na forma de enantiômeros opti-

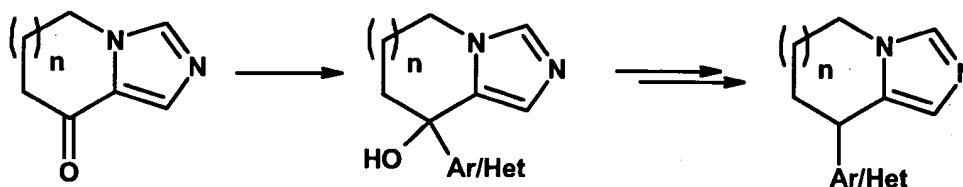
camente puros, misturas de enantiômeros ou racematos. Compostos com um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diastereoisômeros opticamente puros, de misturas de diastereoisômeros, de racematos diastereoméricos, de misturas de racematos diastereoméricos ou de compostos meso. A invenção engloba todas essas formas. Misturas de enantiômeros, racematos, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos podem ser fracionadas por métodos convencionais, tal como pela resolução de racemato, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e semelhantes.

Os compostos de fórmula (Ia) têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, o qual é marcado com "*". Os compostos mencionados são para serem entendidos como um composto individual com uma configuração específica ao redor do átomo de carbono assimétrico designado. Se um método de síntese for usado o qual leve a compostos racêmicos, a resolução de racemato é executada de acordo com métodos convencionais, tal como através de coluna de HPLC quiral. Os detalhes estão descritos nos exemplos. Os compostos de fórmula (Ia), conforme descritos na presente invenção, exibem uma atividade inibitória da aldosterona sintase e/ou da 11- β -hidroxilase pronunciada. A atividade acima mencionada pode, prontamente e conforme descrito abaixo, ser determinada através de ensaios celulares baseando-se na linhagem celular de carcinoma adrenocortical humana NCI-H295R. No sistema de ensaio acima mencionado, os compostos de fórmula (Ia) têm uma atividade a qual é pelo menos 20 vezes melhor, porém preferivelmente 40 vezes melhor do que a das substâncias de fórmula (Ia) com a configuração oposta ao redor do átomo de carbono assimétrico marcado*.

A expressão "sais farmaceuticamente úteis" engloba sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e semelhantes. Sais dos compostos contendo grupos formadores de sal são, particularmente, sais de adição de ácido, sais com bases ou outro, caso apropriado, se dois ou mais grupos

formadores de sal estão presentes, são sais misturados ou sais internos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados analogamente aos processos de preparação conhecidos da literatura (esquema).



$n = 0, 1$ ou 2 .

5

Ar = arila; Het = heterociclila insaturada.

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

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados na forma opticamente pura. A separação em antípodos é possível através de métodos conhecidos per se, ou preferivelmente num estágio inicial na síntese, pela formação de sal como um ácido opticamente ativo tal como, por exemplo, ácido (+)- ou (-)-mandélico e separação dos sais diastereoméricos por cristalização fracional ou, preferivelmente, num estágio convenientemente 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 pela subsequente clivagem da ligação ao auxiliar quiral. Os sais diastereoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, usando métodos espectroscópicos habituais, com a espectroscopia de raio X de cristal individual representando um método particularmente apropriado.

Os sais são primariamente os sais farmacologicamente úteis ou não-tóxicos dos compostos de fórmula (I). Tais sais são formados, por exemplo, por compostos de fórmula (I) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxila ou sulfo e são, por exemplo, sais seus com bases adequadas, tais como sais de metais não-tóxicos derivados de metais do grupo Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metais alcalinos, especialmente sais de lítio, sódio ou potássio, sais de metais alca-

lino-terrosos, 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 trialquilaminas não-substituídas ou substituídas com hidroxila, especialmente mono-, di- ou trialquilaminas inferiores, ou

5 com bases de amônio quaternário, por exemplo, metila-, etila-, dietila- ou trietilamina, mono-, bis- ou tris(2-hidroxil alquil inferiores)aminas, tais como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroxilmetil)metilamina ou 2-hidroxil-butilamina terciária, N,N-dialquil-N-(hidróxi-alquil inferior)amina inferior, tal como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quaternários, tais como hidróxido de tetrabutilamônio. Os compostos de fórmula (I) contendo um grupo básico, tal como

10 um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, com ácidos inorgânicos adequados, por exemplo, tal como o ácido hidroálico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico, com a substituição de um ou

15 ambos os prótons, ácido fosfórico com a substituição de um ou mais prótons, ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico, por exemplo, ou ácido pirofosfórico com a substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílicos, sulfônicos ou fosfônicos orgânicos, ou com ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico,

20 ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido 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 α -aminoácidos especificados inicialmente, e também

25 o ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxiletanossulfônico, 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

30 compostos orgânicos ácidos, tais como ácido ascórbico. Compostos de fórmula (I) contendo grupos ácidos e básicos também podem formar sais internos.

O isolamento e a purificação podem ser executados usando sais farmaceuticamente inaceitáveis.

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

Derivados de pró-fármacos dos compostos presentemente descritos são derivados seus os quais, quando empregados *in vivo*, liberam o composto original como 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 resultado da conversão enzimática. Exemplos de derivados de pró-fármacos possíveis incluem ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, S- e O-acil derivados dos tióis, alcoóis ou fenóis, o grupo acila sendo definido conforme acima. É dada preferência aos derivados de éster farmaceuticamente úteis, os quais são convertidos por solvólise em meio fisiológico no ácido carboxílico original, tal como, por exemplo, ésteres de alquila inferiores, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila inferiores, ésteres benzílicos, ésteres de alquila mono- ou dissustituídos, tais como ésteres de ω -(amino, mono- ou dialquilamino, carboxila, alcóxicarbonila inferior)-alquila ou tais como ésteres de α -(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilaminocarbonil)alquila; ésteres de pivaloiloimetila e ésteres similares são convencionalmente usados como derivados de éster desse tipo.

Devido à íntima relação entre um composto livre, um derivado de pró-fármaco e um composto de sal, um composto definido dessa invenção também inclui seu derivado de pró-fármaco e sua forma de sal, à medida que isso for possível e apropriado.

Aldosterona é um hormônio esteroide o qual é sintetizado nas células da zona glomerulosa do córtex adrenal pela enzima aldosterona sintase (CYP11B2). A produção de aldosterona e de secreção é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), angiotensina II, íons de sódio e potássio. A função biológica primária da aldosterona é a regulação do balanço de sal, com a aldosterona controlando a reabsorção dos íons de sódio do

filtrado renal e a secreção dos íons de potássio no filtrado renal. O estado de secreção de aldosterona em excesso, também chamado de hiperaldosteronismo, pode levar a uma elevada pressão sanguínea, hipocalcemia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria, polidipsia, edemas, vasculite, formação de colágeno aumentada, fibrose e disfunção endotelial.

Os compostos químicos descritos nessa invenção inibem a enzima citocromo P450 aldosterona sintase (CYP11B2) e podem, conseqüentemente, ser usados para tratar estados induzidos pela aldosterona. Os compostos descritos podem ser empregados para prevenir, retardar a progressão de ou tratar estados tais como hipocalcemia, hipertensão, falência cardíaca congestiva, falência renal aguda e – em particular – crônica, restenose cardiovascular, aterosclerose, síndrome metabólica (síndrome X), adiposidade (obesidade), vasculite, hiperaldosteronismo primário e secundário, nefropatia, enfarte do miocárdio, doença cardíaca coronária, formação de colágeno aumentada, fibrose, alterações de tecido vascular e coronário secundárias (remodelagem) à elevada pressão sanguínea, disfunção endotelial e edemas secundários à cirrose, nefrose e falência cardíaca congestiva.

Cortisol é um hormônio esteroidal o qual é sintetizado quase que exclusivamente nas células da zona fasciculada do córtex adrenal pela enzima citocromo P450 11- β -hidroxilase (CYP11B1). A produção de cortisol é regulada pela ACTH. A função biológica primária do cortisol é regular a produção e o fornecimento de carboidratos para o cérebro e outros tecidos metabolicamente ativos. A produção e a secreção de cortisol aumentada é uma resposta fisiológica normal ao estresse e leva à mobilização essencial de gorduras, proteínas e carboidratos para cobrir a demanda de energia física aumentada. A liberação de cortisol cronicamente excessiva descreve a condição da síndrome de Cushing. A síndrome de Cushing pode acontecer, por um lado, como resultado da hipersíntese de cortisol, a qual pode ser gerada por um tumor adrenocortical ou, por outro lado, como conseqüência do estímulo excessivo do córtex adrenal pela ACTH. A primeira forma é referida como hipercortisolismo primário, a segunda forma como hipercortisolismo secundário. Uma secreção de cortisol excessiva e persistente também pode

acompanhar uma resposta ao estresse, a qual pode levar à depressão e à supressão do sistema imune.

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

A inibição da aldosterona sintase (CYP11B2), assim como da 11- β -hidroxilase (Cyp11B1) e da aromatase (Cyp19) pelos compostos aqui descritos pode ser medida pelo seguinte ensaio *in vitro*.

A linhagem celular NCI-H295R foi originalmente derivada de um carcinoma adrenal e foi subseqüentemente caracterizada na literatura para a secreção induzível de hormônios esteroidais e a presença das enzimas chaves necessárias para a esteroidogênese. Essas incluem a Cyp11A (clivagem da cadeia lateral de colesterol), Cyp11B1 (esteróide 11 β -hidroxilase), Cyp11B2 (aldosterona sintase), Cyp17 (esteróide 17 α -hidroxilase e 17,20 liase), Cyp19 (aromatase), Cyp21B2 (esteróide 21-hidroxilase) e 3 β -HSD (hidroxiesteróide desidrogenase). As células têm as características fisiológicas das células adrenais fetais humanas não diferenciadas por zona, com a capacidade de produzir os hormônios esteróides de cada uma das três zonas fenotipicamente distintas encontradas no córtex adrenal adulto.

As células NCI-295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EUA) são cultivadas em meio Ham F12 Eagle Modificado da Dulbecco (DME/F12) que é suplementado com soro Ultrosor SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, França) assim como insulina, transferrina, selenit (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA) e antibióticos em frascos de cultura de células de 75 cm² numa temperatura de 37°C e numa atmosfera umidificada de 95% de ar/5% de CO₂. As células são subseqüentemente transferidas para uma placa de 24 poços e semeadas na presença de meio DME/F12 que é suplementado com 0,1% de albumina de soro bovino ao invés de soro Ultrosor SF. O experimento é iniciado

pela incubação das células por 72 horas em meio DME/F12 suplementado com 0,1% de albumina de soro bovino e compostos de teste na presença de agentes estimulatórios de células. O composto de teste é adicionado numa faixa de concentração de 0,2 nanomolar até 20 micromolar. A angiotensina II (por exemplo, numa concentração de 10 ou 100 nanomolar), íons de potássio (por exemplo, em 16 milimolar), forskolina (por exemplo, em 10 micromolar) ou uma combinação dos dois agentes pode servir como agentes estimulatórios de células. A secreção celular da aldosterona, cortisol, corticosterona e estradiol/estrone no meio de cultura de células pode ser quantitativamente avaliada com radioimunoensaios comercialmente disponíveis e anticorpos específicos (por exemplo, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante.

O grau de secreção de um esteróide seletivo é usado como uma medida da atividade enzimática, respectivamente da inibição da enzima, na presença ou ausência de um composto de teste. A atividade inibitória da enzima dose-dependente de um composto é refletida numa curva de inibição que é caracterizada por um valor de IC_{50} . Os valores de IC_{50} para os compostos de teste ativos são gerados pela análise da regressão linear simples para estabelecer curvas de inibição sem peso de dados. A curva de inibição é gerada pelo ajuste de uma função logística de 4 parâmetros nos dados brutos das amostras usando a aproximação dos mínimos quadrados. A função é descrita como se segue:

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

com:

25

a = mínimo

b = inclinação

c = IC_{50}

d = máximo

x = concentrações de inibidor

30

Os compostos da presente invenção mostram nos sistemas de teste *in vitro* aqui descritos atividades inibitórias com valores de IC_{50} para a inibição da síntese de aldosterona variando de 10^{-4} até 10^{-10} mol/L, e valores

de IC_{50} para a inibição da síntese de cortisol variando de 10^{-4} até 10^{-10} mol/L.

A atividade supressora da aldosterona e corticosterona dos compostos aqui descritos pode ser avaliada com o seguinte protocolo *in vivo*.

- 5 Ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 350 gramas são mantidos sob as condições de 12 horas de luz e 12 horas de escuridão usuais numa temperatura de $23^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$. No primeiro dia do experimento, os animais recebem uma injeção subcutânea de um depósito de produto de ACTH numa dose de peso de 1,0 mg/Kg (SYNACTEN-Depot, Novartis, Basel, CH) 16 horas antes da administração de um composto de teste. Estudos pilotos mostraram que essa dose de ACTH aumentou significativamente os níveis de aldosterona e de corticosterona plasmáticos de 5 a 20 vezes num período de pelo menos 18 horas. Um método alternativo de estimular a secreção de aldosterona consiste em submeter ratos a uma dieta de baixo teor de sal por 48 horas e aplicar a furosemida diurética em 10 mg/Kg pela administração subcutânea ou intraperitoneal 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 uma primeira sangria 1 hora antes da administração do composto de teste. Subseqüentemente, e 16 horas depois da injeção do produto ACTH, os animais recebem ou veículo ou composto teste dissolvido em veículo numa faixa de dose variável de 0,02 até 20 mg/Kg por gavagem oral. Os animais são sangrados mais duas vezes a partir da veia subclaviar sob anestesia com isoflurano 2 e 6 horas depois da dosagem. O sangue é coletado em tubos tratados com heparina. As amostras de plasma são obtidas por centrifugação e estocadas a $-20^{\circ}C$. Um método alternativo para sangrar animais de forma dependente com o tempo consiste no uso de animais que são cateterizados na carótida cronicamente, o que permite a amostragem periódica de até 0,2 mL de sangue usando um AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suécia). A amostragem de sangue com o AccuSampler pode ocorrer 1 hora antes da administração de um composto de teste e 2, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas a partir daí. As amostras de sangue são anticoaguladas com heparina e centrifugadas. As

concentrações de aldosterona e de corticosterona das amostras de plasma podem ser determinadas com um radioimunoensaio conforme descrito acima para os sistemas de teste *in vitro*.

5 A supressão seletiva dos níveis de esteróides plasmáticos como, por exemplo, aldosterona em comparação com corticosterona, pode servir como uma medida para a biodisponibilidade *in vivo* e para a atividade inibitória da enzima farmacodinâmica dos compostos aqui descritos. A avaliação dos dados pode ocorrer em relação à aplicação de veículo ou, quantitativamente, pela determinação da área sob a curva (AUC).

10 Exemplos de supressão dos níveis de aldosterona e de corticosterona:

Composto do Exemplo	Dose (mg/Kg p.o.)	Níveis de aldosterona (% de alteração ⁺ em 2 h)	Níveis de corticosterona (% de alteração ⁺ em 2 h)
2	4	-49	-32
3	4	-53	-13
12	4	-61	2
13	4	-62	0
16	4	-21	-3

⁺As alterações resultantes nos níveis de aldosterona plasmática, respectivamente de corticosterona, na administração oral de um composto de teste são expressas como alteração de porcentagem (%) que é definida pela proporção de [(nível de esteróide plasmático 2 horas depois da 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 Para obter os efeitos desejados num paciente a ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente ou entericamente, tais como, por exemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, retalmente, subcutaneamente ou então por injeção direta da substância ativa localmente nos tecidos ou tumores. O termo paciente engloba espécies de sangue quente e mamíferos tais como, por exemplo, humanos, primatas, bovinos, cachorro, gato, cavalo, ovelha, ca-

mundongo, rato e porco. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou ser incorporados num dispositivo de administração o qual assegure a liberação sustentada do composto. A quantidade de substância a ser administrada pode variar numa ampla faixa e representar toda dose muito eficaz. Dependendo do paciente a ser tratado ou da condição a ser tratada e do modo de administração, a dose da substância eficaz a cada dia pode estar entre cerca de 0,005 e 50 miligramas por quilo de peso corporal, porém está preferivelmente entre cerca de 0,05 e 5 miligramas por quilo de peso corporal por dia.

- 10 Para administração oral, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas líquidas ou sólidas 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 comum, a qual pode ser preenchida com ingredientes ativos e excipientes tais como lubrificantes e enchimentos tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Outra forma de administração pode ser representada pela compressão da substância ativa da presente invenção. A compressão pode ocorrer com excipientes de compressão convencionais tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho combinados com ligante de goma acácia, amido de milho ou gelatina, desintegrantes tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona ligada de forma cruzada (PVPP) e lubrificantes tais como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

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

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

- 30 Para a administração retal, os compostos podem ser formulados nas formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, supositórios. Exemplos de excipientes adequados para supositórios são óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos

etc.

Para administração parenteral, os compostos podem ser formulados como a dosagem injetável do ingrediente ativo num líquido ou suspensão. As preparações geralmente compreendem um solvente estéril fisiologicamente tolerável o qual pode compreender uma emulsão água-em-óleo, com ou sem tensoativo, e outros excipientes farmacologicamente aceitáveis. Óleos os quais podem ser usados para tais preparações são parafinas e triglicerídeos de origem vegetal, animal ou sintética tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. Soluções injetáveis geralmente compreendem veículos líquidos tais como, preferivelmente, água, salina, dextrose ou soluções de açúcar relacionadas, etanol e glicóis tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol.

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

Os produtos farmacêuticos podem, além disso, também compreender conservantes, solubilizantes, substâncias aumentadoras da viscosidade, estabilizantes, agentes de peso, emulsificantes, adoçantes, corantes, agentes aromatizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles também podem compreender outras substâncias terapêuticamente valiosas.

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

- como uma combinação terapêutica na forma de um produto ou de um kit, a qual é composta de componentes individuais consistindo em um composto aqui descrito, na forma livre ou como um sal farmacologicamente útil, e pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tenha um efeito redutor da pressão sanguínea, inotrópico, antidiabético, redutor de obesidade ou redutor lipídico, o qual pode ser usado ou simultaneamente ou

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

- como um método para o uso combinado tal como, por exemplo, na sucessão seqüencial ou simultânea de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito, na forma livre ou de sal farmacologicamente útil, e de um segundo ingrediente ativo com efeito redutor de pressão sanguínea, inotrópico, antidiabético, redutor de obesidade ou redutor de lipídeo.

Os compostos aqui descritos e seus sais farmacologicamente úteis podem ser usados juntamente com

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

- inibidores da renina, tal como aliskiren;
- bloqueadores do receptor da angiotensina II, tais como candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan etc.;
- inibidores da 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, perexilina, gallopamil etc.;
- diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona etc.;
- bloqueadores do receptor da aldosterona, tais como espironolactona, eplerenona;
- bloqueadores do receptor da endotelina, tal como bosentan;
- inibidores da fosfodiesterase, tais como amrinona e sildenafil;
- vasodilatadores diretos, tais como diidralazina, minoxidil, pinacidil, diazoxide, nitroprussiato, flosequinac etc.;
- bloqueadores do α - e β -receptor, tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, doxazosin, terazosin, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;

- inibidores da endopeptidase neutra (NEP);
- simpaticolíticos, tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina,
- (ii) um ou mais agentes com atividade inotrópica, tais como, por exemplo:
- glicosídeos cardíacos, tal como digoxina;
- estimuladores do β -receptor, tal como dobutamina;
- hormônio da tiróide, tal como tiroxina;
- (iii) um ou mais agentes com atividade antidiabética, tais como, por exemplo:
- insulinas, tais como aspartato de insulina, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina e outros derivados de insulina de ação prolongada, rápida e média e combinações,
- sensibilizadores de insulina, tais como rosiglitazona, pioglitazona;
- sulfoniluréias, tais como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburide etc.;
- biguanidas, tal como metformina;
- inibidores da glucosidase, tal como acarbose, miglitol;
- meglitinídeos, tais como repaglinida e nateglinide;
- (iv) um ou mais ingredientes redutores da obesidade, tais como, por exemplo:
- inibidores da lipase, tal como orlistat;
- supressores do apetite, tais como sibutramina e fentermina;
- (v) um ou mais ingredientes redutores de lipídeos, tais como, por exemplo,
- inibidores da HMG-CoA redutase, tais como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina etc.;
- derivados de fibrato, tais como fenofibrato, gemfibrozila etc;
- ingredientes ativos de ligação do ácido biliar, tais como colestipol, colestiramina, colesvelam;
- inibidores de absorção do colesterol, tais como ezetimibe;

- ácido nicotínico, tal como niacina;

e outros agentes os quais são adequados para o tratamento de pressão sanguínea elevada, falência cardíaca ou distúrbios vasculares associados com diabetes e distúrbios renais, tais como falência renal aguda ou crônica, em seres humanos e em animais. Tais combinações podem ser usadas separadamente ou em produtos os quais compreendem uma pluralidade de componentes.

Os compostos aqui descritos e seus sais farmacologicamente úteis podem ser adicionalmente usados em combinação com

(i) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa do nível de aldosterona plasmática (PAC, concentração de aldosterona plasmática),

(ii) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa do nível de renina plasmática (PRC, concentração de renina plasmática),

(iii) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa da atividade da renina plasmática (PRA, atividade da renina plasmática),

(iv) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa do nível de aldosterona/renina plasmático (ARC, concentração de aldosterona renina),

(v) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa da atividade da aldosterona/renina plasmática (ARR, proporção de atividade de aldosterona em relação à renina),

(vi) um sistema de teste de diagnóstico, o qual permita a determinação quantitativa do nível de cortisol plasmático (PCC, concentração de cortisol plasmático)

Tais combinações de diagnose-terapia podem ser usadas separadamente ou em produtos os quais compreendam uma pluralidade de componentes.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius, as pressões em mbar. A

não ser que seja mencionado de outra forma, as reações ocorrem em temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa, por exemplo, que o Rf é encontrado no sistema de solvente A como tendo um valor xx. A proporção de solventes de um em relação ao outro é sempre estabelecida em frações por volume. Os nomes químicos dos produtos finais e intermediários foram gerados com a ajuda do programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature).

Os gradientes de HPLC numa coluna Hypersil BDS C-18 (5 μ m); 4 x 125 mm;

10 (I) 99% de água*/1% de acetonitrila* até 0% de água*/100% de acetonitrila* em 10 minutos + 2 minutos (1 mL/min);

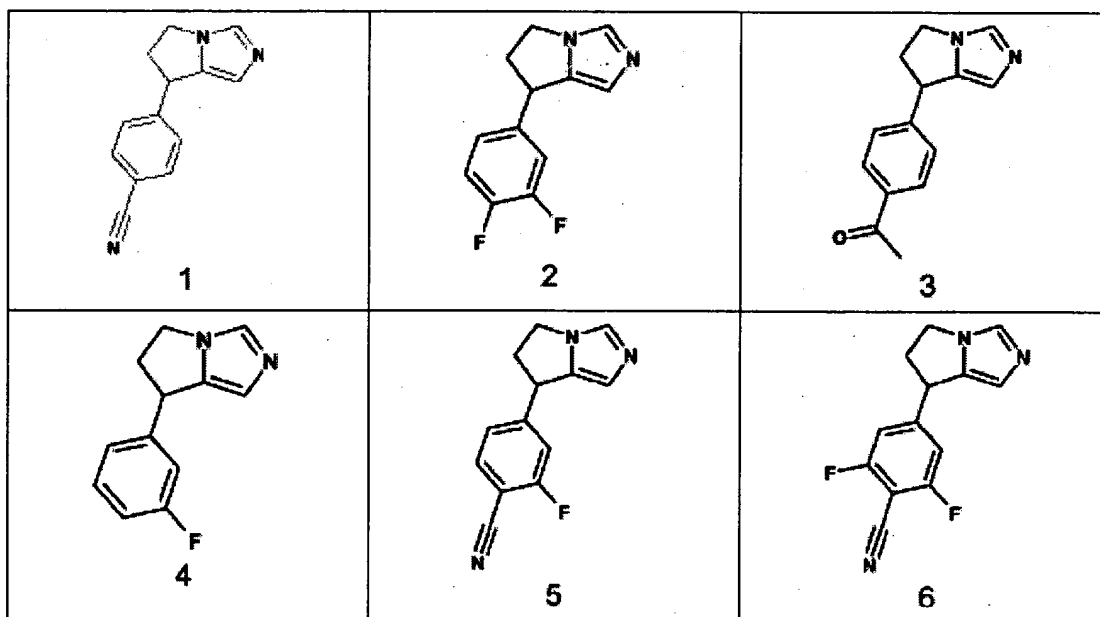
* contém 0,1% de ácido trifluoracético

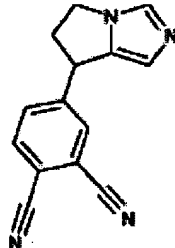
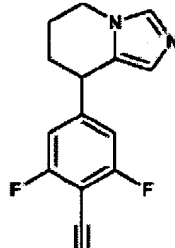
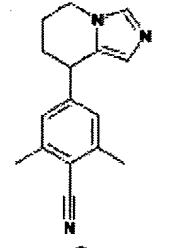
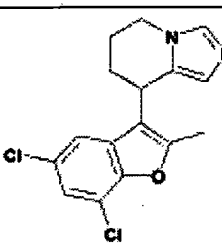
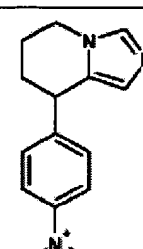
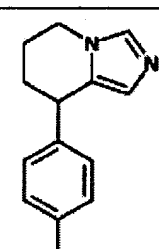
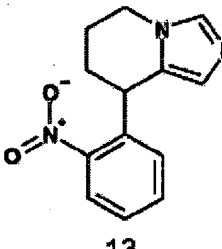
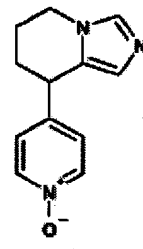
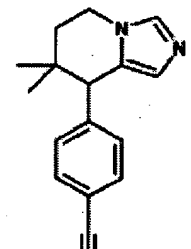
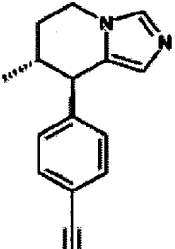
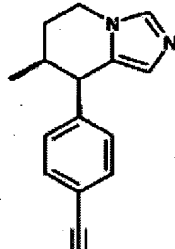
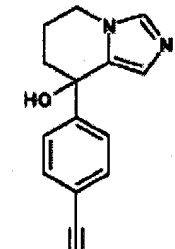
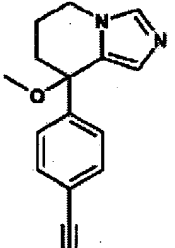
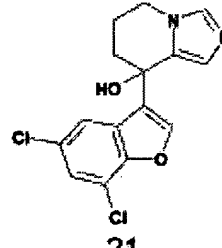
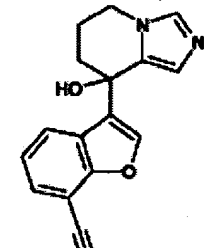
As abreviações usadas são as seguintes:

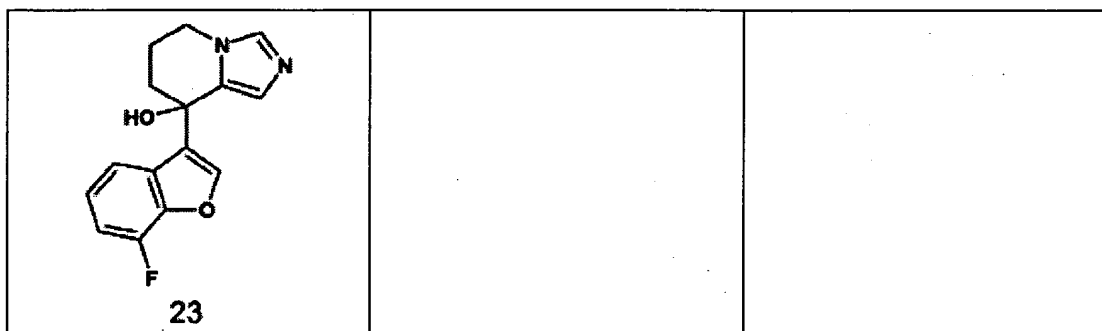
15 Rf proporção da distância percorrida por uma substância em relação à distância do eluente do ponto de partida em cromatografia em camada fina.

Ta tempo de retenção de uma substância em HPLC (em minutos)

m.p. ponto de fusão (temperatura),



 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 16
 17	 18	 19
 20	 21	 22



Exemplo 1

4-(6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)benzonitrila

Uma solução de 0,99 mmol de 4-(5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)benzonitrila em 15 mL de MeOH é hidrogenada na presença de 123 mg de Pd/C 10% em temperatura ambiente por 5,5 horas. A mistura reacional é submetida à filtração clarificante e o filtrado é evaporado. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido avermelhado pálido. R_f = 0,22 (diclorometano/amônia (2M em EtOH) 97:3), Ta = 4,43 (Gradiente I).

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-(5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-benzonitrila

Uma mistura de 2,35 mmols de 4-(7-hidroxil-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-benzonitrila em 5 mL de tetraidrofurano e 10 mL de HCl 4 N é agitada a 50°C por 12 horas. A mistura reacional é esfriada até a temperatura ambiente, vertida em gelo/NaOH 4 N e extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. Do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido marrom claro. Ta = 4,55 (Gradiente I).

Alternativamente, o composto do título também pode ser preparado como se segue:

Uma solução de 4 mmols de 4-(7-hidroxil-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-benzonitrila e 8 mmols de cloreto de tionila em 30 mL de clorofórmio é aquecida em refluxo por 15 horas. A mistura reacional é esfriada até a temperatura ambiente e vertida em solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com

salmoura, seca com sulfato de sódio e evaporada. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

b) 4-(7-hidroxil-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-benzonitrila

- Uma solução de 8,18 mmols de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7]
- 5 em 20 mL de tetraidrofurano a -20°C é misturada em gotas com 8,18 mmols de cloreto de isopropilmagnésio (2 M em tetraidrofurano) e a mistura reacional é subsequente agitada por 15 minutos. Uma mistura de 4,09 mmols de 5,6-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-ona [426219-43-4] em 5 mL de tetraidrofurano é adicionada. Depois de 1 hora, a mistura reacional é vertida
- 10 em HCl 1N/diclorometano 1:1 e as fases são separadas. A fase aquosa é tornada básica com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, agitada completamente, extraída com éter terc-butilmetílico (para separar a cetona que não reagiu) e, a seguir, extraída com diclorometano (3x). As fases de diclorometano combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas.
- 15 A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como uma espuma branca. R_f = 0,20 (diclorometano/amônia (2M em EtOH) 95:5), T_a = 3,81 (Gradiente I).

Pelo processo descrito no Exemplo 1, os seguintes compostos são preparados de maneira análoga:

- 20 2 7-(3,4-difluorfenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol partindo de 1,2-difluór-4-iodobenzeno [64248-58-4]
- 4 7-(3-fluorfenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol, partindo de 1-fluór-3-iodobenzeno [1121-86-4]
- 5 4-(6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-2-fluorbenzonitrila,
25 partindo de 2-fluór-4-iodobenzonitrila [137553-42-5]
- 6 4-(6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-2,6-difluorbenzonitrila, partindo de 2,6-difluór-4-iodobenzonitrila [141743-50-2]
- 7 4-(6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)ftalonitrila, partindo de 4-iodoftalonitrila [69518-17-8]
- 30 8 2,6-difluór-4-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 2,6-difluór-4-iodobenzonitrila [141743-50-2]

9 2,6-dimetil-4-(5,6,7,8-tetraidroimidazol[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 4-iodo-2,6-dimetilbenzonitrila [160682-00-8]

10 8-(5,7-dicloro-2-metilbenzofuran-3-il)-5,6,7,8-tetraidroimidazo
 5 [1,5-a]piridina, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 5,7-dicloro-3-iodo-2-metilbenzofurano.

O material de partida é preparado como se segue:

a) 5,7-dicloro-3-iodo-2-metilbenzofurano

Uma suspensão de 1,7 mmol de iodo pulverizado em 10 mL de
 10 ácido acético glacial é misturada com 3 mmols de 5,7-dicloro-2-metilbenzofurano [42969-85-7] e com 0,3 mmol de nitrato de sódio. A mistura é agitada a
 85°C por 6 horas. Caso necessário, mais nitrato de sódio é adicionado depois de 1 hora. A mistura reacional é esfriada até a temperatura ambiente e interrompida com solução de hidrogenossulfito de sódio 10%, e éter terc-butilmetílico é adicionado. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter terc-butilmetílico (3X). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é identificado através de cromatografia instantânea (SiO₂, 60F) com base no valor de R_f.

20 11 8-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6].

19 4-(8-hidroxil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 4-iodobenzonitrila [3058-39-7].

Exemplo 3

1-[4-(6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)fenil]etanona

Da mesma forma que no Exemplo 1 e 1a, 8-[4-(1,1-dimetoxietil)fenil]-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol reage. O composto do título é
 30 obtido como um óleo amarronzado.

R_f = 0,28 (diclorometano/metanol 95:5), T_a = 4,73 (Gradiente I).

O material de partida é preparado como se segue:

a) 8-[4-(1,1-dimetoxietil)fenil]-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol

O reagente de Grignard, preparado a partir de 3,68 mmols de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benzeno [53578-00-0] e 14,72 mmols de magnésio em 5,5 mL de tetraidrofurano é adicionado lentamente gota a gota numa solução de 1,84 mmol de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] em 10 mL de tetraidrofurano sob argônio. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente por 12 horas e, a seguir, interrompida com HCl 0,5 N. Ela é extraída com diclorometano e as fases são separadas. A fase aquosa é tornada básica com hidrogenocarbonato de sódio e o sólido precipitado é isolado por filtração e seco a 40°C. O composto do título é obtido como um sólido acinzentado. Ta = 3,42 (Gradiente I). Pelo processo descrito no Exemplo 3, os seguintes compostos são preparados de maneira análoga:

21 8-(5,7-diclorobenzofuran-3-il)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 3-bromo-5,7-diclorobenzofurano [99660-98-7].

22 3-(8-hidroxil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il) benzo-furan-7-carbonitrila, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 3-bromobenzofuran-7-carbonitrila [215801-96-0].

23 8-(7-fluorobenzofuran-3-il)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol, partindo de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 3-bromo-7-fluorbenzofurano [1288851-92-3].

Exemplo 12

8-(4-metilsulfanilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

12,6 mmols de boroidreto de sódio são suspensos em 6 mL de tetraidrofurano, 19,1 mmols de etileterato de trifluoreto de boro são adicionados gota a gota a 0°C e a mistura reacional é agitada completamente por 10 minutos. Uma suspensão de 1,27 mmol de 8-(4-metilsulfanilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol em 6 mL de tetraidrofurano é adicionada e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é subsequenteiramente vertida em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturada e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. A par-

tir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido branco. R_f = 0,63 (diclorometano/metanol 9:1); Ta = 5,73 (Gradiente I).

O material de partida é preparado como se segue:

5 a) 8-(4-metilsulfanilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol

Em analogia ao Exemplo 3a, brometo de 4-tioanisolmagnésio reage. O composto do título é obtido como um sólido branco. Ta = 5,04 (Gradiente I).

Exemplo 13

10 8-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

0,055 mL de ácido sulfúrico é adicionado lentamente gota a gota a 0°C em 0,046 mL de ácido nítrico. O ácido nitrante é subsequente-
 15 mente adicionado lentamente gota a gota a 0°C em 0,69 mmol de 8-fenil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina. A mistura reacional é subsequente-
 mente agitada a 0°C por 5 minutos e, a seguir, vertida em água gelada. A fase aquosa é tornada neutra com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como
 20 uma cera marrom. R_f = 0,25 (diclorometano/amônia (2M em EtOH) 97:3), Ta = 5,10 (Gradiente I).

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 8-fenil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

Em analogia ao Exemplo 3, 8-fenil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol reage. O composto do título é obtido como um sólido bege. R_f =
 25 0,40 (tolueno/metanol 85:15); Ta = 5,03 (Gradiente I).

b) 8-fenil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol

Em analogia ao exemplo 3a, 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e solução de brometo de fenilmagnésio [100-58-3] (1M em tetraidrofurano) reagem. O composto do título é obtido como um sólido
 30 bege. Ta = 4,10 (Gradiente I).

Exemplo 14

8-(1-oxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

Uma solução de 0,53 mmol de 8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina em 5 mL de ácido acético em temperatura ambiente é misturada com 0,53 mmol de peróxido de hidrogênio (30% em água) e agitada a 80°C por 24 horas. A mistura reacional é esfriada até a temperatura ambiente, misturada com sulfito de sódio e, a seguir, evaporada. O resíduo é agitado completamente, enquanto quente com acetona, e a mistura é novamente filtrada e evaporada. A partir do resíduo, o composto do título é identificado através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) com base do valor de R_f.

O material de partida é preparado como se segue:

a) 8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

Em analogia ao exemplo 1, 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] e 4-iodopiridina [15854-87-2] reagem. O composto do título é obtido como uma espuma marrom clara. Ta = 2,26 (Gradiente I).

Exemplo 16

4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila

1,03 mmol de éster 4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo-[1,5-a]piridin-8-il)fenílico do ácido trifluormetanossulfônico e 2,06 mmols de cianeto de zinco (II) são introduzidos sob argônio em 10 mL de N,N-dimetilformamida absoluta. A mistura reacional é misturada com 0,05 mmol de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio e agitada a 120°C por 20 horas. A mistura reacional é vertida em água gelada e extraída com éter terc-butilmetílico (3x). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido rosa pálido. R_f = 0,17 (diclorometano/amônia (2M em EtOH) 97:3), R_f = 5,40 (Gradiente I).

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster 4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)fenílico do ácido trifluormetanossulfônico

1,30 mmol de 4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)fenol são suspensos sob argônio em 10 mL de N,N-dimetilformamida

absoluta. A mistura reacional é esfriada até de 0 a 5°C e misturada com 2,90 mmols de hidreto de sódio (dispersão de 60% em parafina). A mistura reacional é subseqüentemente agitada a 0°C por 30 minutos e, a seguir, uma solução de 2,53 mmols de N-feniltrifluormetanossulfonimida em 5 mL de N,N-dimetilformamida absoluta é adicionada gota a gota. A mistura reacional é subseqüentemente agitada em temperatura ambiente por 2 horas, vertida em água e extraída com éter terc-butilmetílico (3x). As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido bege. R_f = 0,22 (diclorometano/amônia (2M em EtOH) 97:3), Ta = 7,00 (Gradiente I).

u b) 4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)fenol

Uma solução de 3,30 mmols de 8-(4-metoxifenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina em 50 mL de diclorometano é misturada gota a gota entre 0 e 5°C com 8,25 mmols de tribrometo de boro (solução 1M em diclorometano). A solução reacional é subseqüentemente agitada a 0°C por 1 hora, a seguir misturada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo é ressuspenso em NaOH 0,5 N e a mistura é extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido bege e usado sem purificação adicional para o próximo estágio. Ta = 4,91 (Gradiente I).

c) 8-(4-metoxifenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridina

25 Uma solução de 3,50 mmols de 8-(4-metoxifenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol em 10 mL de etanol é misturada com 3,5 mmols de ácido sulfúrico concentrado e 0,70 mmol de Pd/C 10% e a mistura reacional é hidrogenada numa autoclave em 400 KPa (4 bar) e 60°C por 4 a 8 horas. A mistura reacional é filtrada em Hyflo e o filtrado é concentrado. O composto do título é usado sem purificação adicional para o próximo estágio. Ta = 5,89 (Gradiente I).

d) 8-(4-metoxifenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol

Uma solução de 7,90 mmols de 7,7-dimetil-6,7-diidro-5H-imidazo [1,5-a]piridin-8-ona em 50 mL de tetraidrofurano é misturada em 0 a 5°C com 15,8 mmols de brometo de 4-metoxifenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano). A solução reacional é subsequente agitada a 0°C por 1 hora e, a seguir, em temperatura ambiente por 16 horas. A solução reacional é hidrolisada com HCl 0,5 N e extraída com éter terc-butilmetílico. A fase aquosa é tornada básica com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e o precipitado sólido é isolado por filtração e seco. O composto do título é obtido como um sólido cinza e usado sem purificação adicional para o próximo estágio. Ta = 5,42 (Gradiente I).

e) 7,7-dimetil-6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona

21,4 mmols de hidreto de potássio (dispersão de 35% em óleo) são lavados com hexano (2x) e, a seguir, ressuspensos sob argônio em 10 mL de tetraidrofurano absoluto. Uma solução de 7,12 mmols de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] em 5 mL de tetraidrofurano é adicionada a 0°C. Uma solução de 15,7 mmols de iodeto de metila em 5 mL de tetraidrofurano é adicionada gota a gota durante 1 hora e a mistura reacional é subsequente agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Ela é interrompida com água e a mistura é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é obtido através de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um sólido amarelado. Ta = 3,42 (Gradiente I).

Pelo processo descrito no Exemplo 16, os seguintes compostos são preparados de maneira análoga:

17 4-((7,8-trans)-7-metil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il) benzonitrila, partindo de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7] e de (R,S)-7-metil-6,7-diidro-5H-imidazo-[1,5-a]piridin-8-ona. os diastereoisômeros são separados no estágio final. O composto do título é identificado com base no valor de Rf.

O material de partida é preparado como se segue:

a) (R,S)-7-metil-6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona

Uma solução de 1,5 mmol de 6,7-diidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] em 5 mL de tetraidrofurano é esfriada até 0°C e misturada em porções com 1,5 mmol de hidreto de potássio (35% de dispersão em óleo). A mistura é subsequente agitada a 0°C por 1 hora e 1,5 mmol de iodeto de metila é adicionado a 0°C. A mistura reacional é lentamente aquecida até a temperatura ambiente. Ela é interrompida com solução de cloreto de amônio saturada. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter dietílico (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. A partir do resíduo, o composto do título é identificado através de cromatografia instantânea (Si-O₂ 60F) com base no valor de R_f.

18 4-((7,8-cis)-7-metil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila, partindo de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7] e (R,S)-7-metil-6,7-diidro-5H-imidazo-[1,5-a]piridin-8-ona (Exemplo 17a). Os diastereoisômeros são separados no estágio final. O composto do título é identificado com base no valor de R_f.

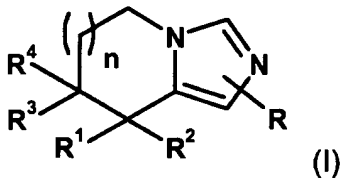
Exemplo 20

4-(8-metóxi-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrila

Uma suspensão de 0,63 mmol de 4-(8-hidroxil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)-benzonitrila (Exemplo 19) em 2 mL de tetraidrofurano é adicionada a 0°C numa suspensão de 0,76 mmol de hidreto de sódio (60% de dispersão em parafina) em 1 mL de tetraidrofurano. A mistura reacional é subsequente agitada a 20°C por 30 minutos e, a seguir, novamente esfriada até 0°C. Uma solução de 0,63 mmol de iodeto de metila em 3 mL de N,N-dimetilformamida é adicionada gota a gota e a mistura reacional é subsequente agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional é vertida em água e extraída com éter terc-butilmetílico (3x). As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é digerido com éter dietílico e o sólido é isolado por filtração e seco. O composto do título é obtido como um sólido branco. R_f = 0,14 (tolueno/metanol 85:15), T_a = 4,92 (Gradiente I).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral



no qual

(A) R¹ é fenila ou piridila se R, R², R³ e R⁴ são hidrogênio e n é

5 0, por meio do que fenila ou piridila é substituída por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxi-carbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte sendo localizado
10 na posição "para" (em relação ao sistema do anel 6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il); ou

(B) R¹ é fenila ou heterociclila insaturada se R, R², R³ e R⁴ são hidrogênio e n é 1, por meio do que fenila ou heterociclila insaturada é substituída por 3-4 alcóxi C₁-C₈, alcóxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substituída ou substituída, arilalcóxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, trialquilsilila C₁-C₄, trifluormetóxi ou trifluormetila; ou

(C) R¹ é arila ou heterociclila insaturada, cujos radicais são substituídos por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquil-carbonila C₀-C₈, alquilsulfanila C₁-C₈, alquilsulfonila C₁-C₈, arila não-substi-
tuída ou substituída, arilalcoxicarbonila C₀-C₄, ciano, halogênio, heterociclila
não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C₁-C₄,
trifluormetóxi ou trifluormetila, pelo menos um substituinte sendo alquilsulfa-
nila C₁-C₈, hidroxila, nitro ou óxido; ou

25 (D) R¹ é arila ou heterociclila insaturada se R³ e R⁴ não forem ambos simultaneamente deutério ou hidrogênio, por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C₁-C₈, alcoxicarbonila C₁-C₈, alquila C₁-C₈, alquilcarbonila C₀-C₈, alquisulfonila C₁-C₈, arila não-substi-

tuída ou substituída, arilalcoxycarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila; ou

(E) R^1 é arila ou heterociclila insaturada se R^2 for hidroxila ou alcóxi C_1-C_8 , por meio do que arila ou heterociclila insaturada é substituída por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcoxycarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcoxycarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila;

R a) é deutério, halogênio, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio;

ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

R^2 a) é deutério, halogênio, hidroxila ou hidrogênio; ou

b) é alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , alcoxycarbonila C_1-C_4 -alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_4 , arilalquila C_0-C_4 , carboxialquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_8 ou heterociclilalquila C_0-C_4 insaturada, cujos radicais podem ser substituídos por 1-4 alcóxi C_1-C_8 , alcoxycarbonila C_1-C_8 , alquila C_1-C_8 , alquilcarbonila C_0-C_8 , alquilsulfonila C_1-C_8 , arila não-substituída ou substituída, arilalcoxycarbonila C_0-C_4 , ciano, halogênio, heterociclila não-substituída ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C_1-C_4 , trifluormetóxi ou trifluormetila;

R^3 a) é deutério, halogênio, hidroxila, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

R^4 a) é deutério, halogênio, trifluormetóxi, trifluormetila ou hidrogênio; ou

b) é alcóxi C_1-C_8 ou alquila C_1-C_8 ;

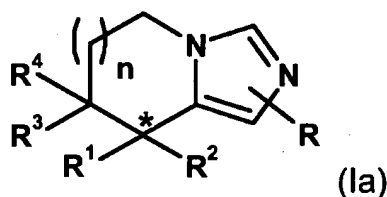
n é um número 0, 1 ou 2;

e sais dos mesmos, preferivelmente sais farmacologicamente úteis dos mesmos, onde

se R^2 é hidrogênio, R^1 não é carbazolila, fluorenila ou naftila;

se R é hidrogênio e R^2 é hidroxila, R^1 não é alcóxi C_1 - C_8 ou halo-benzenotiofen-2-ila, 4-bromofenila ou bifenila não-substituída ou substituída.

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



onde as definições dos substituintes R , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 e n são conforme especificadas para os compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 e * denota um átomo de carbono assimétrico.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde R é
10 alquila C_1 - C_8 , deutério, trialquilsilila C_1 - C_4 ou hidrogênio, preferivelmente deutério ou hidrogênio.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 3, onde R^1 é 4-metanossulfonilfenila, 4-nitrofenila, 4-heterociclílfenila
ou 4-acetilfenila não-substituída ou substituída, o heterociclo contendo prefe-
15 rivelmente pelo menos um átomo de nitrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 3, onde R^1 é 4-cianofenila substituída ou 4-fluorfenila substituída.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 3, onde R^1 é benzofuran-3-ila, 1H-benzoimidazol-1-ila, benzo[d]isoti-
20 azol-3-ila, benzo[d]isoxazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, imidazol-1-ila, indolila,
oxazol-4-ila, piridin-4-ila, tiazol-4-ila ou tiofen-3-ila, cujos radicais são, em
cada caso, substituídos, e os substituintes são preferivelmente selecionados
do grupo consistindo em alquila C_1 - C_8 , alcóxi C_1 - C_8 , alcóxicarbonila C_1 - C_8 ,
alquilcarbonila C_0 - C_8 , alquilsulfonila C_1 - C_8 , arila não-substituída ou substituí-
25 da, arilalcóxicarbonila C_0 - C_4 , halogênio, ciano, heterociclila não-substituída
ou substituída, hidroxila, nitro, óxido, oxo, trialquilsilila C_1 - C_4 , trifluormetóxi e
trifluormetila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 3, onde R^2 é hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila ou alcóxi C_1-C_8 e R^4 é hidrogênio, deutério ou alquila C_1-C_8 e no qual R^1 é um radical fenila mono-, di- ou trissubstituído o qual tem pelo menos um substituinte na posição 4.

5 8. Uso de um composto de fórmula geral (I), como definido nas reivindicações de 1 a 7 para a produção de um medicamento.

9. Uso de um composto de fórmula geral (I), como definido nas reivindicações de 1 a 7, para produzir um medicamento humano para prevenir, retardar a progressão de ou tratar estados patológicos os quais sejam completamente ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo.

10 10. Uso de um composto de fórmula geral (I), como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento humano para prevenir, retardar a progressão de ou tratar estados patológicos os quais sejam completamente ou parcialmente causados pela liberação excessiva de cortisol.

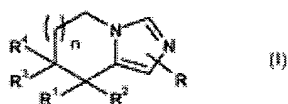
15 11. Método de prevenção, retardo da progressão de ou de tratamento de estados patológicos os quais sejam completamente ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I), como definido nas reivindicações de 1 a 7 é usada.

20 12. Método de prevenção, retardo da progressão de ou de tratamento de estados patológicos os quais sejam completamente ou parcialmente causados pela liberação excessiva de cortisol, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I), como definido nas reivindicações de 1 a 7, é usada.

25 13. Produto farmacêutico compreendendo um composto de fórmula geral (I) como definido nas reivindicações de 1 a 7 e excipientes convencionais.

30 14. Combinação farmacêutica na forma de um produto ou kit composto de componentes individuais consistindo a) de um composto de fórmula geral (I) como definido nas reivindicações de 1 a 7 e b) de pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tem um efeito de redução de pressão sanguínea, inotrópico, metabólico ou redutor de lipídeos.

PI 0649536-9



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS IMIDAZOLIL BIS-HETEROCÍCLICOS**".

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I), nos quais R, R¹, R², R³, R⁴ e n têm as definições elucidadas em maiores detalhes na descrição a um processo para prepará-los e
5 ao uso desses compostos como medicamentos, particularmente como inibidores da aldosterona sintase.