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

(21) **PI0709948-7 A2**

BRPI0709948A2

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

(51) Int.Cl.:
C07D 498/04 2006.01
C07D 513/04 2006.01
A61K 31/5383 2006.01
A61K 31/542 2006.01
A61P 9/00 2006.01
A61P 3/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2007 CH 617/06

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053583 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/116097de 18/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASEA presente invenção refere-se aos novos compostos heterocíclicos da fórmula geral (1) e aos seus sais, preferivelmente os sais farmaceuticamente aceitáveis, na qual R, R^1, R^2, R^3, Q, m e n têm os significados explicados em detalhe na descrição, a um processo para a sua preparação e ao uso dos mesmos compostos como medicamentos, em particular como inibidores da aldosterona sintase.

PI0709948-7

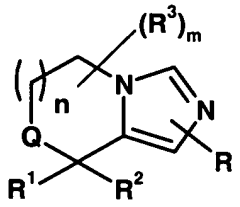
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos novos compostos heterocíclicos, aos processos para preparar os compostos, aos produtos farmacêuticos que os contêm, e ao seus usos como ingredientes farmacêuticos ativos, especialmente como inibidores da aldosterona sintase.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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



(I)

na qual

R é deutério, halogênio, ou hidrogênio;

R^1 é arila-C_0-C_4-alquila ou heterociclila-C_0-C_4-alquila, radicais estes que 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

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

b) C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_4 alcoxicarbonila-C_1-C_4 alquila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_4 alquilcarbonila, arila-C_0-C_4 alquila, carbóxi-C_1-C_4 alquila, C_3-C_8 cicloalquila ou heterociclila-C_0-C_4 alquila, radicais estes que 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

R^3 é C_1-C_8 alquila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

e os sais, preferivelmente os sais farmaceuticamente aceitáveis, dos mesmos em que

R^1 não é C_1-C_8 alquila-arila substituída se R^2 for hidrogênio.

O termo arila significa um hidrocarboneto aromático bi- ou tricíclico cumprindo com a regra de Hückel que, em geral, compreende 6-14, preferivelmente 6-10, átomos de carbono e é, por exemplo, fenila, naftila, por exemplo, 1- ou 2-naftila, ou antracenila. A arila tendo 6-10 átomos de carbono, em particular a fenila ou a 1- ou a 2-naftila, é preferida. Os radicais apresentados podem ser não-substituídos 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 também haver uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Os exemplos de substituintes nos radicais arila ou nos 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila.

A arila-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, a fenila, a naftila ou a benzila.

O termo heterociclila significa um sistema de anel monocíclico de 4-8 elementos, particular e preferivelmente 5 elementos, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, um sistema de anel bicíclico de 7-12 elementos, particular e preferivelmente 9-10 elementos, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, e também um sistema de anel tricíclico de 9-12 elementos, parcialmente saturado ou insaturado, o qual compreende um átomo de N, O ou S em elo menos um dos anéis, sendo possível um átomo de N, O ou S adicional estar presente em um anel. Os ditos radicais podem ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma ou duas

vezes, e pode também haver uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Os exemplos de substituintes nos radicais heterociclila 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila.

A heterociclila saturada-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, a azepanila, a azetidinila, a aziridinila, a 3,4-diidroxipirrolidinila, a 2,6-dimetilmorfolinila, a 3,5-dimetilmorfolinila, a dioxanila, a [1,4]dioxepanila, a dioxolanila, a 4,4-dioxotiomorfolinila, a ditianila, a ditiolanila, a 2-hidroximetilpirrolidinila, a 4-hidroxipiperidinila, a 3-hidroxipirrolidinila, a 4-metilpiperazinila, a 1-metilpiperidinila, a 1-metilpirrolidinila, a morfolinila, a oxatianila, a oxepanila, a 2-oxo-azepanila, a 2-oxo-imidazolidinila, a 2-oxo-oxazolidinila, a 2-oxo-piperidinila, a 4-oxo-piperidinila, a 2-oxo-pirrolidinila, a 2-oxo-tetraidropirimidinila, a 4-oxo-tiomorfolinila, a piperazinila, a piperidinila, a pirrolidinila, a tetraidrofuranila, a tetraidropiranila, a tetraidrotiofenila, a tetraidrotiopiranila, a tiepanila ou a tiomorfolinila.

A heterociclila bicíclica parcialmente saturada-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, a 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, a 4,5,6,7-tetraidrobenzofuranila ou a 4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolila.

A heterociclila bicíclica insaturada-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, a benzofuranila, a benzoimidazolila, a benzo[d]isotiazolila, a benzo[d] isoxazolila, a benzo[b]tiofen-ila, a quinolinila, a imidazo[1,5-a]piridinila, a indazolila, a indolila ou a isoquinolinila.

A heterociclila monocíclica insaturada-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, a imidazolila, a oxazolila, a piridila, a pirrolila, a tetrazolila, a tiazolila ou a tiofenila.

A C_2-C_8 alquenila é, por exemplo, a etenila, a propenila, a isopropenila, a butenila, a isobutenila, a butenila secundária, a butenila terciária, ou um grupo pentenila, hexenila ou heptenila.

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

O C_1-C_8 alcóxi é, por exemplo, o C_1-C_5 alcóxi, tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário ou pentóxi, porém pode também ser um grupo hexóxi ou heptóxi.

A C_1-C_8 alcoxicarbonila é preferivelmente C_1-C_4 alcoxicarbonila, tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, butoxicarbonila secundária ou butoxicarbonila terciária.

A C_1-C_4 alcoxicarbonila-C_1-C_4 alquila é, por exemplo, a metoxicarbonilmetila ou a etoxicarbonilmetila, a 2-metoxicarboniletila ou a 2-etoxicarboniletila, a 3-metoxicarbonilpropila ou a 3-etoxicarbonilpropila ou a 4-etoxicarbonilbutila.

A C_1-C_8 alquila pode ser de cadeia reta ou ramificada e/ou ligada com ponte e é, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundária, butila terciária, ou um grupo pentila, hexila ou heptila.

A C_0-C_8 alquilcarbonila ou, preferivelmente, a C_0-C_4 alquilcarbonila é, por exemplo, a formila, a acetila, a propionila, a propilcarbonila, a isopropilcarbonila, a butilcarbonila, a isobutilcarbonila, a butilcarbonila secundária ou a butilcarbonila terciária.

A carbóxi-C_1-C_4 alquila é, por exemplo, a carboximetila, a 2-carboxietila, a 2- ou a 3-carboxipropila, a 2-carbóxi-2-metilpropila, a 2-carbóxi-2-etilbutila, ou a 4-carboxibutila, em particular, a carboximetila.

A C_3-C_8 cicloalquila é preferivelmente a cicloalquila de 3, 5 ou 6 elementos, tal como a ciclopropila, a ciclopentila, a cicloexila.

O halogênio é, por exemplo, o flúor, o cloro, o bromo ou o iodo.

Os grupos de compostos mencionados abaixo não são pra serem considerados como fechados; ao contrário, partes dos mesmos grupos de compostos podem ser substituídas por uma outra ou pelas definições dadas acima, ou serem omitidas, em um modo significativo, por exemplo, para substituir as definições gerais pelas mais específicas. As definições mencionadas se aplicam dentro do escopo dos princípios químicos gerais, tais como, por exemplo, as valências usuais dos átomos.

R é preferivelmente o deutério ou o hidrogênio.

R^1 é preferivelmente a arila, muito particular e preferivelmente a fenila mono-, di- ou tri-substituída ou a naftila mono-, di- ou tri-substituída, ou a heterociclila, muito particular e preferivelmente a benzofuranila, a benzo[b]tiofenila, a benzoimidazolila, a benzo[d]isotiazolila, a benzo[d]isoxazolila, a benzo[b]tiofenila, a imidazolila, a indazolila, a indolila, a oxazolila, a piridila, a pirrolila, a tiazolila ou a tiofenila opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída.

R^2 é preferivelmente C_1-C_8 alcóxi, hidróxi, C_1-C_8 alquila, arila opcionalmente substituída-C_0-C_4 alquila, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

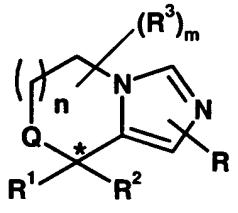
R^3 é preferivelmente C_1-C_4 alquila.

n é preferivelmente um número 0 ou 1. n é particular e preferivelmente o número 1.

Os substituintes preferidos para a arila ou a heterociclila são C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, nitro, óxido, trifluorometila, trifluorometóxi ou trimetilsilanila. Os substituintes muito particularmente preferidos para a arila ou a heterociclila são acetila, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonila, metóxi, nitro, oxazolila, óxido, fenila opcionalmente substituída, tetrazolila opcionalmente substituída, tiazolila opcionalmente substituída ou tiofenila opcionalmente substituída.

É igualmente preferido que R^1 seja um substituinte de heterociclila insaturado, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são preferivelmente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi e trifluorometila.

Os compostos particularmente preferidos da fórmula (I) são aqueles da fórmula geral (Ia) e os sais, preferivelmente os sais farmaceuticamente aceitáveis, dos mesmos,



(Ia),

na qual R, R^1, R^2, R^3, Q, m e n têm os significados indicados acima para os compostos da fórmula (I), e em que as preferências acima mencionadas se aplicam analogamente.

* designa um átomo de carbono assimétrico.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia), os quais possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico, podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros, ou racematos. Os compostos tendo um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos, misturas de racematos diastereoisoméricos, ou compostos meso. A invenção inclui todas estas formas. As misturas de enantiômeros, os racematos, as misturas de diastereoisômeros, os racematos diastereoisoméricos, ou as misturas de racematos diastereoisoméricos podem ser fracionadas por métodos convencionais, tais como por resolução do racemato, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e similares.

Os compostos da fórmula (Ia) têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, o qual está marcado "*". Composto da fórmula (Ia) é para ser entendido como um composto tendo uma configuração específica em torno do átomo de carbono assimétrico designado. Se um método de síntese for usado, que resulte em compostos racêmicos, a resolução do racemato é realizada de acordo com métodos convencionais, tais como via uma coluna de HPLC quiral. Os compostos da fórmula (Ia), como descritos na presente invenção, exibem uma atividade inibitória pronunciada da aldosterona sintase e/ou da 11-β-hidroxilase e uma baixa atividade inibitória da aromatase. A atividade inibitória da aromatase antes mencionada pode, conforme o versado na técnica está bem ciente e conforme descrito abaixo, ser determinada tranquilamente usando o kit de inibição da enzima Cyp19 comercial, preferi-

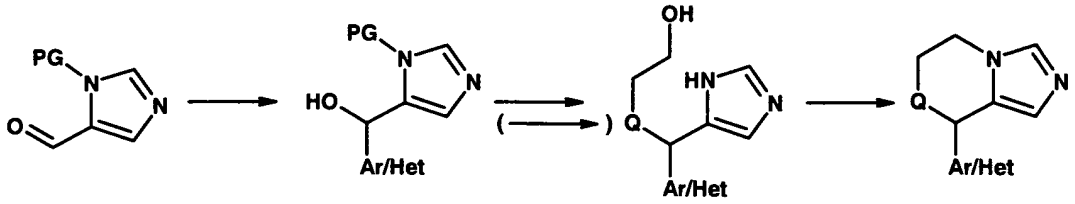
velmente o kit de inibição da alta produtividade de Cyp 19/metóxi-4-triflúormetil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EUA), conforme descrito a seguir. No kit de inibição acima mencionado, os compostos da fórmula (Ia) têm uma atividade que é pelo menos 10 vezes menor, preferivelmente 20 vezes menor, porém mais preferivelmente 40 vezes menor do que os compostos da fórmula (Ia) com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado "*". Uma atividade de inibição menor corresponde a um valor de IC_{50} maior.

Inibição de CYP19:

Número do exemplo	Valor de IC_{50} [nM]
24	2769,0
antípoda de 24	7,1

A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" inclui os sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido nítrico, o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, o ácido cítrico, o ácido fórmico, o ácido maléico, o ácido acético, o ácido succínico, o ácido tartárico, o ácido metanossulfônico, o ácido p-toluenossulfônico e similares. Os sais dos compostos contendo grupos formadores de sais são, em particular, os sais de adição ácidos, os sais com bases ou então, se apropriado, se dois ou mais grupos formadores de sais estiverem presentes, são os sais mistos ou os sais internos.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem ser preparados em um modo análogo aos processos de preparação descritos per se na literatura por JP63145286 (Esquema).



Os detalhes das variantes de preparação específicas podem ser encontrados nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem também ser preparados na forma opticamente pura. A separação em antípodas é possível por

métodos conhecidos per se, ou, preferivelmente, em um estágio inicial na síntese, por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como, por exemplo, o ácido (+)- ou (-)-mandélico, e separação dos sais diastereoisoméricos por cristalização fracionária, ou, preferivelmente, em um estágio razoavelmente posterior, por derivação com um componente auxiliar quiral, tal como, por exemplo, o cloreto de (+)- ou (-)-campanila, e separação dos produtos diastereoisoméricos por cromatografia e/ou cristalização e clivagem subseqüente da ligação ao auxiliar quiral. Os sais diastereoisoméricos puros e os derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, usando métodos espectroscópicos usuais, com a espectroscopia de raios X de cristal individual representando um método particularmente apropriado.

Os sais são principalmente os sais farmaceuticamente aceitáveis ou não-tóxicos dos compostos da fórmula (I) ou (Ia). Tais sais são formados, por exemplo, pelos compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxila ou sulfo, e são, por exemplo, os seus sais com bases adequadas, tais como os sais de metais não-tóxicos derivados de metais do grupo Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como os sais de metais alcalinos, especialmente os sais de lítio, sódio ou potássio, os sais de metais alcalino-terrosos, os sais de magnésio ou cálcio por exemplo, e também os sais de zinco ou os sais de amônio, e adicionalmente os sais formados com aminas orgânicas, tais como as mono-, di- ou trialquilaminas não substituídas ou substituídas com hidroxila, especialmente as mono-, di- ou tri-alquilaminas inferiores, ou com bases de amônio quaternário, por exemplo, a metil-, a etil-, a dietil- ou a trietilamina, as mono-, bis- ou tris(2-hidroxil-alquil aminas inferiores), tais como a etanolamina, a dietanolamina ou a trietanolamina, a tris(hidroxilmetil)metilamina ou a 2-hidroxil-butilamina terciária, a N,N-dialquila inferior-N-(hidroxil-alquilamina inferior), tal como a N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxiletil)amina, ou a N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quaternário, tais como o hidróxido de tetrabutilamônio. Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição ácidos, com ácidos inorgâni-

cos adequados, por exemplo, tais como o halogeneto de hidrogênio, tal como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, ou o ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os prótons, o ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, o ácido ortofosfórico ou o ácido metafosfórico por exemplo, ou o ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílico, sulfônico ou fosfônico orgânicos ou ácidos sulfâmicos substituídos em N, por exemplo, o ácido acético, o ácido propiônico, o ácido glicólico, o ácido succínico, o ácido maléico, o ácido hidroxilmaléico, o ácido metilmaléico, o ácido fumárico, o ácido málico, o ácido tartárico, o ácido glicônico, o ácido glucárico, o ácido glicurônico, o ácido cítrico, o ácido benzóico, o ácido cinâmico, o ácido mandélico, o ácido salicílico, o ácido 4-aminossalicílico, o ácido 2-fenoxibenzóico, o ácido 2-acetoxibenzóico, o ácido embônico, o ácido nicotínico, o ácido isonicotínico, e também os aminoácidos, tais como os α-aminoácidos especificados anteriormente, e também o ácido metanossulfônico, o ácido etanossulfônico, o ácido 2-hidroxiletanossulfônico, o ácido etano-1,2-dissulfônico, o ácido benzenossulfônico, o ácido 4-toluenossulfônico, o ácido naftaleno-2-sulfônico, o 2- ou 3-fosfoglicerato, o glicose 6-fosfato, o ácido N-cicloexilsulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos ácidos, tais como o ácido ascórbico. Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo grupos ácidos ou básicos podem também formar sais internos.

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

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

Os derivados de pró-fármacos dos compostos presentemente descritos são os seus derivados 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 for atingido ou como um resultado da conversão

enzimática. Os exemplos de derivados de pró-fármacos possíveis incluem os ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, os derivados de S- e O-acila de tióis, os álcoois ou os fenóis, o grupo acila sendo definido conforme acima. É dada preferência aos derivados de ésteres farmaceuticamente úteis que são convertidos por solvólise, no meio fisiológico, no ácido carboxílico original, tais como, por exemplo, os ésteres alquílicos inferiores, os ésteres cicloalquílicos, os ésteres alquenílicos inferiores, os ésteres benzílicos, os ésteres alquílicos inferiores mono- ou dissubstituídos, tais como os ésteres ω-(amino, mono- ou dialquilamino, carboxila, alcoxicarbonila inferior)-alquílicos ou tais como os ésteres α-(alcanoilóxi, alcoxicarbonila ou dialquilaminocarbonila)alquílicos inferiores; os ésteres pivaloiloximetílicos e os ésteres similares são convencionalmente usados como derivados de ésteres deste tipo.

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

A aldosterona é um hormônio esteróide que é sintetizado nas células da zona glomerulosa do córtex adrenal pela enzima aldosterona sintase (CYP11B2). A produção e a secreção de aldosterona são reguladas pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), pela angiotensina II, pelos íons potássio e sódio. A função biológica principal da aldosterona é a regulação do balanço de sais, com a aldosterona controlando a reabsorção de íons de sódio a partir do filtrado renal e a secreção de íons potássio para o filtrado renal. O estado de secreção excessiva de aldosterona, também chamado hiperaldosteronismo, pode resultar em pressão sangüínea alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria, polidipsia, edemas, vasculite, formação aumentada de colágeno, fibrose e disfunção endotelial.

Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem a enzima citocromo P450 aldosterona sintase (CYP11B2) e podem, portanto, ser usados para tratar os estados induzidos pela aldosterona. Os compostos descritos podem ser empregados para prevenir, para retardar a progressão

dos, ou tratar os, estados, tais como a hipocalemia, a hipertensão, a insuficiência cardíaca congestiva, a insuficiência renal aguda e - em particular - crônica, a restenose cardiovascular, a aterosclerose, a síndrome metabólica (síndrome X), a adiposidade (obesidade), a vasculite, o hiperaldosteronismo primário e secundário, a nefropatia, o infarto do miocárdio, a doença cardíaca coronária, a formação aumentada de colágeno, a fibrose, as alterações nos tecidos vasculares e coronários (remodelagem) secundárias à pressão sangüínea alta, a disfunção endotelial, e os edemas secundários à cirrose, nefrose e insuficiência cardíaca congestiva.

O cortisol é um hormônio esteróide que é sintetizado quase exclusivamente nas células da zona fasciculada do córtex adrenal pela enzima citocromo P450 11-β-hidroxilase (CYP11B1). A produção de cortisol é regulada pelo ACTH. A função biológica principal do cortisol é regular a produção e o fornecimento de carboidratos para o cérebro e outros tecidos metabolicamente ativos. A produção e a secreção aumentadas de cortisol é uma resposta fisiológica normal ao estresse e resulta na mobilização essencial de gorduras, proteínas e carboidratos para cobrir a demanda aumentada de energia física. A liberação cronicamente excessiva de cortisol descreve a condição da síndrome de Cushing. A síndrome de Cushing pode acontecer, por um lado, como um resultado da hipersíntese de cortisol, que pode ser gerada por um tumor adrenocortical, ou, por outro lado, como a conseqüência de estimulação excessiva do córtex adrenal pelo ACTH. A primeira forma é referida como hipercortisolismo primário, a segunda forma como hipercortisolismo secundário. Uma secreção excessiva e persistente de cortisol 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-β-hidroxilase (CYP11B1) e podem, portanto, devido à inibição da síntese de cortisol, ser empregados para prevenir, para retardar a progressão da, ou tratar a, síndrome de Cushing e também as conseqüências físicas e mentais da secreção excessiva e persistente de cortisol nos estados de estresse.

A inibição da aldosterona sintase (CYP11B2), bem como da 11-β-hidroxilase (Cyp11B1) e da aromatase (Cyp19) pelos compostos descritos neste documento pode ser medida pelo ensaio *in vitro* a seguir.

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

As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EUA) são cultivadas em meio Ham F-12 Eagle Modificado da Dulbecco (DME/F12) que é suplementado com soro Ultroser SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, França), bem como insulina, transferrina, selenito (I-T-S, Becton Dickinson Biosiences, Franklin Lakes, NJ, EUA) e antibióticos, em frascos de cultura de células de 75 cm^2, em uma temperatura de 37 ºC e uma atmosfera umidificada de 95% de ar / 5% de CO_2. As células são subseqüentemente transferidas para uma placa de 24 poços e semeadas na presença de meio DME/F-12 que é suplementado com 0,1% de soro albumina bovina em vez de soro Ultroser SF. O experimento é iniciado por incubação das células por 72 horas no meio DME/F12 suplementado com 0,1% de soro albumina bovina e os compostos de teste, na presença de agentes estimuladores de células. O composto de teste é adicionado em uma faixa de concentrações de 0,2 nanomolar a 20 micromolares. A angiotensina-II (por exemplo, em concentração de 10 ou 100 nanomolares), os íons potássio (por exemplo, a 16 milimolares), a forskolina (por exemplo, a 10 micromolares) ou uma combinação de dois agentes pode servir como agentes estimuladores de células. A secreção celular de aldosterona, cortisol, corticostero-

na e estradiol/estrona no meio de cultura de células pode ser avaliada quantitativamente 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 da enzima, respectivamente, inibição da enzima, na presença ou na ausência de um composto de teste. A atividade inibitória da enzima dependente da dose de um composto é refletida em uma 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 por análise de regressão linear simples, para estabelecer as curvas de inibição sem o peso do dado. A curva de inibição é gerada adaptando-se uma função logística de 4 parâmetros aos dados brutos das amostras, usando a abordagem dos mínimos quadrados. A função é descrita como se segue:

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

com:

a = mínimo

b = coeficiente angular

c= IC_{50}

d = máximo

x = concentrações do inibidor

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

Adicionalmente, a inibição *in vitro* de atividade da aromatase dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada usando um kit de inibição da enzima Cyp19. O kit de inibição da alta produtividade de Cyp 19/metóxi-4-trifluormetil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EUA), por exemplo, é projetado para examinar os inibidores potenciais da atividade catalítica da Cyp19 em um formato de 96 poços. O

kit inclui a enzima Cyp19 humana recombinante na forma de supersomas, um substrato P450 fluorescente, um sistema regenerador de NADPH, um tampão de reação e um reagente de interrupção. A MFC, o substrato fluorogênico, é rapidamente convertida pelos supersomas de Cyp19 no produto altamente fluorescente 7-hidróxi-4-trifluormetil cumarina (7-HFC). A execução do ensaio na presença de diversas concentrações de compostos inibidores variando de 0,2 nanomolar a 20 milimolares ocorre de acordo com as instruções do fabricante.

A curva de inibição é gerada adaptando-se uma função logística de 4 parâmetros aos dados brutos das amostras, usando a abordagem dos mínimos quadrados. A função é descrita como se segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = coeficiente angular

c= IC_{50}

d = valores de dados máximos

x = concentrações do inibidor

A atividade supressora de aldosterona e corticosterona dos compostos descritos neste documento pode ser avaliada com o protocolo *in vivo* a seguir.

Os ratos Wistar machos adultos pesando entre 250 e 350 gramas são mantidos sob as condições usuais de luz por 12 horas e escuridão por 12 horas, em uma temperatura de 23ºC ± 2ºC. No primeiro dia do experimento, os animais recebem 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 de teste. Os estudos-piloto mostraram que esta dose de ACTH aumentou significativamente os níveis de aldosterona e corticosterona no plasma em 5 a 20 vezes, durante um período de pelo menos 18 horas. Um método alternativo de estimular a secreção de aldosterona consiste em submeter os ratos a uma dieta com baixo teor de sal, por 48 horas, e aplicar

a furosemida diurética a 10 mg/kg por 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 após a injeção do produto de ACTH, os animais recebem veículo ou composto de teste dissolvido em veículo em uma faixa variável de doses de 0,02 a 20 mg/kg por gavagem oral. Os animais são sangrados duas vezes mais a partir da veia subclávia, sob anestesia de isoflurano, 2 e 6 horas após a dosagem. O sangue é coletado em tubos tratados com heparina. As amostras de plasma são obtidas por centrifugação e armazenadas a -20ºC. Um método alternativo de sangrar os animais em um modo dependente do tempo consiste em usar animais que estejam 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 após isto. As amostras de sangue são anticoaguladas com heparina e centrifugadas. As concentrações de aldosterona e corticosterona das amostras de sangue podem ser determinadas com um radioimunoensaio, conforme descrito acima para os sistemas de teste *in vitro*.

A supressão seletiva dos níveis de esteróides no plasma como, por exemplo, a aldosterona em comparação com a corticosterona, pode servir como uma medida para a biodisponibilidade *in vivo* e a atividade inibitória da enzima farmacodinâmica dos compostos descritos neste documento. A avaliação dos dados pode ocorrer em relação à aplicação de veículo ou quantitativamente por determinação da área sob a curva (AUC).

Exemplos de supressão dos níveis de aldosterona e corticosterona:

Composto do Exemplo	Dose (mg/kg p.o.)	Níveis de aldosterona (% de alteração+ em 2h)	Níveis de corticosterona (% de alteração+ em 2h)
2	4	-56	-22
4	4	-19	-10
18	4	-33	4
19	4	-65	1.7

+ As alterações resultantes nos níveis de aldosterona, respectivamente, corticosterona, no plasma com a administração oral de um composto de teste são expressas como porcentagem (%) de alteração, que é definida pela razão de [(nível de esteróide no plasma 2 horas após a administração do composto) - (nível de esteróide no plasma 1 hora antes da administração do composto)] dividido por (nível de esteróide no plasma 1 hora antes da administração do composto).

Para obter os efeitos desejados em um paciente a ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados de modo oral ou enteral, tal como, por exemplo, de forma intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, retal, subcutânea ou então por injeção direta da substância ativa localmente nos tecidos ou nos tumores. O termo paciente inclui as espécies de sangue quente e os mamíferos, tais como, por exemplo, o ser humano, o primata, o boi, o cão, o gato, o cavalo, a ovelha, o camundongo, o rato e o porco. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou serem incorporados em um dispositivo de administração, o qual assegura a liberação continuada do composto. A quantidade de substância a ser administrada pode variar sobre uma ampla faixa e representar cada dose efetiva. Dependendo do paciente a ser tratado ou da condição a ser tratada e do modo de administração, a dose da substância efetiva cada dia pode ser entre cerca de 0,005 e 50 miligramas por quilograma de peso do corpo, porém é preferivelmente entre cerca de 0,05 e 5 miligramas por quilograma de peso do corpo cada dia.

Para a administração oral, os compostos podem ser formulados nas 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 gelatinosa dura usual, a qual pode ser cheia com ingredientes ativos e excipientes, tais como lubrificantes e cargas, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Uma outra forma de administração pode ser representada formando comprimidos da substância ativa da presente invenção. A formação de comprimidos pode ocorrer com os excipientes convencionais para a formação de comprimidos, tais como, por exemplo, a lactose, a sacarose, o amido de milho, combinados com ligantes para a goma acácia, o amido de milho ou a gelatina, desintegrantes, tais como o amido de batata ou a polivinilpirrolidona (PVPP) reticulada, e lubrificantes, tais como o ácido esteárico ou o estearato de magnésio.

Os exemplos de excipientes adequados para as cápsulas gelatinosas moles são os óleos vegetais, as ceras, as gorduras, os polióis semisólidos e líquidos, etc.

Os exemplos de excipientes adequados para produzir soluções e xaropes são a água, os polióis, a sacarose, o açúcar invertido, a glicose etc.

Para a administração retal, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas, tais como, por exemplo, supositórios. Os exemplos de excipientes adequados para os supositórios são os óleos naturais ou endurecidos, as ceras, as gorduras, os polióis semilíquidos ou líquidos, etc.

Para a administração parenteral, os compostos podem ser formulados como dosagem injetável do ingrediente ativo em um líquido ou suspensão. As preparações normalmente compreendem um solvente estéril fisiologicamente tolerado, o qual pode compreender uma emulsão de água em óleo, com ou sem tensoativo, e outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os óleos que podem ser usados para tais preparações são as parafinas e os triglicerídeos de origem vegetal, animal ou sintética, tais como, por exemplo, o óleo de amendoim, o óleo de soja e o óleo mineral. As soluções injetáveis geralmente compreendem veículos líquidos, tais como, preferivelmente, a água, a solução salina, a dextrose ou as soluções de açúcares

relacionadas, o etanol e os glicóis, tais como o propileno glicol ou o polietileno glicol.

As substâncias podem ser administradas como sistema de emplastro transdérmico, como injeção ou implante de depósito, se a formulação tornar possível a distribuição continuada do ingrediente ativo. A substância ativa pode ser comprimida como grânulos ou até cilindros estreitos e ser administrada de modo subcutâneo ou intramuscular como injeção ou implante de depósito.

Os produtos farmacêuticos podem, além disso, também compreender conservantes, solubilizantes, substâncias que aumentam a viscosidade, estabilizantes, agentes molhantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, 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 neste documento permitem os seguintes métodos de uso:

- como combinação terapêutica na forma de um produto ou de um kit, a qual é composta de componentes individuais que consistem em um composto descrito neste documento, na forma livre ou como sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tenha um efeito de diminuição da pressão sangüínea, um inotrópico, um antidiabético, um de redução da obesidade ou um de diminuição de lipídio, que possa ser usada de modo simultâneo ou seqüencial. 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 efetiva de um composto descrito neste documento, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e de um segundo ingrediente ativo com efeito de diminuição da pressão sangüínea, inotrópico, antidiabético, de redução da obesidade ou de diminuição de lipídio.

Os compostos descritos neste documento e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados em combinação com

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

- inibidores da renina, tais como aliskiren;

- bloqueadores do receptor de angiotensina II, tais como candesartano, irbesartano, olmesartano, losartano, valsartano, telmisartano 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, galopamil etc.;

- diuréticos, tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona, etc.;

- bloqueadores do receptor de aldosterona, tais como espironolactona, eplerenona;

- bloqueadores do receptor de endotelina, tais como bosentano;

- inibidores da fosfodiesterase, tais como amrinona, sildenafil;

- vasodilatadores diretos, tais como diidralazina, minoxidil, pinacidil, diazoxida, nitroprussida, flosequinano etc.;

- bloqueadores dos receptores α e β, tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;

- inibidores da endopeptidase neutra (NEP);

- simpatolíticos, tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina

(ii) um ou mais agentes tendo atividade inotrópica, como tais, por exemplo:

- glicosídeos cardíacos, tais como digoxina;

- estimuladores do receptor β, tais como dobutamina;

- hormônio da tireóide, tal como tiroxina

(iii) um ou mais agentes tendo atividade antidiabética, como tais, por exemplo:

- insulinas, tais como a insulina aspart, a insulina humana, a insulina lispro, a insulina glargina e adicionalmente os derivados de insulina de atuação rápida, média e longa e as combinações

- sensibilizadores da insulina, tais como rosiglitazona, pioglitazona;

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

- biguanidas, tais como metformina;

- inibidores da glicosidase, tais como acarbose, miglitol;

- meglitinidas, tais como repaglinida, nateglinida;

(iv) um ou mais ingredientes redutores da obesidade, como tais, por exemplo:

- inibidores da lipase, tais como orlistat;

- supressores do apetite, tais como sibutramina, fentermina;

(v) um ou mais ingredientes de diminuição de lipídios, tais como, por exemplo,

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

- derivados de fibrato, tais como fenofibrato, gemfibrozil etc.;

- ingredientes ativos que se ligam ao ácido biliar, tais como colestipol, colestiramina, colesevelam;

- inibidores da absorção de colesterol, tais como ezetimiba;

- ácido nicotínico, tal como niacina

e outros agentes que sejam adequados para o tratamento de alta pressão sangüínea, insuficiência cardíaca ou distúrbios vasculares associados com diabetes e distúrbios renais, tais como insuficiência renal aguda ou crônica, em seres humanos e animais. Tais combinações podem ser usadas separadamente ou em produtos que compreendam uma pluralidade de componentes.

Os compostos descritos aqui e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem adicionalmente ser usados em combinação com

(i) um sistema de teste de diagnóstico que permita a determinação

quantitativa do nível de aldosterona no plasma (PAC, concentração de aldosterona no plasma)

(ii) um sistema de teste de diagnóstico que permita a determinação quantitativa do nível de reina no plasma (PRC, concentração de renina no plasma)

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

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

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

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

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

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius, as pressões em mPa (mbar). A não ser que de outro modo mencionado, as reações ocorrem na temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa, por exemplo, que a Rf é verificada no sistema de solvente A para ter o valor xx. A proporção de solventes para o outro é sempre estabelecida em frações por volume. Os nomes químicos dos produtos finais e dos intermediários foram gerados com o auxílio do programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática).

Gradiente de HPLC em Hypersil BDS C-18 (5 µm); coluna: 4 x 125 mm:

90% de água */10% de acetonitrila * até 0% de água */100% de

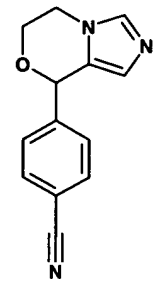
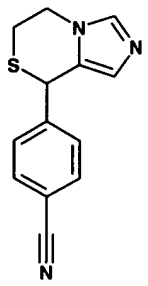
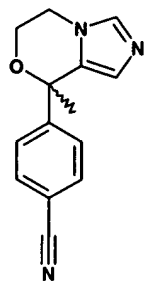
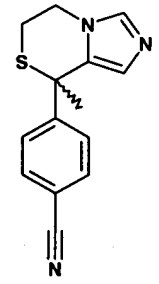
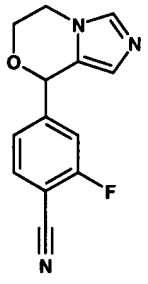
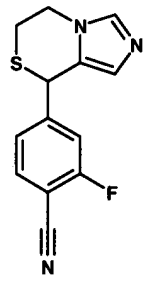
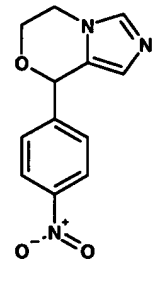
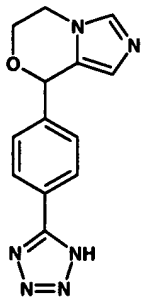
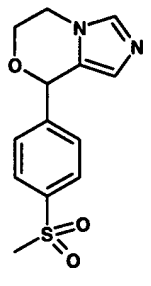
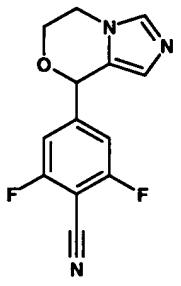
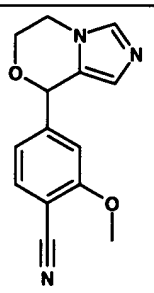
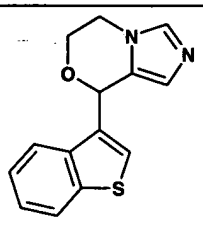
acetonitrila * em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

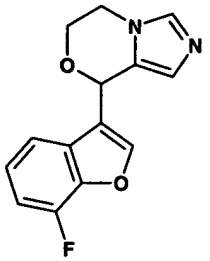
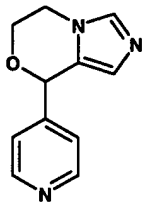
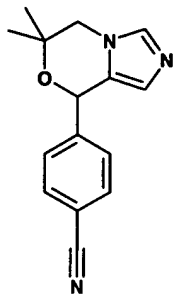
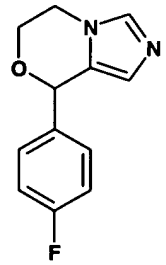
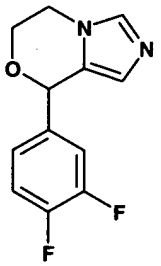
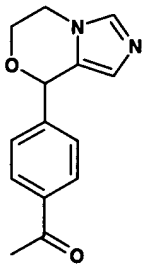
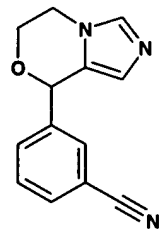
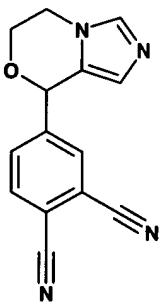
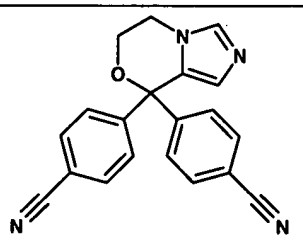
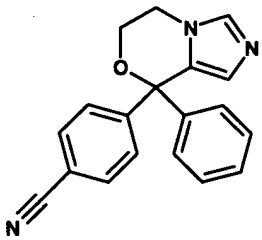
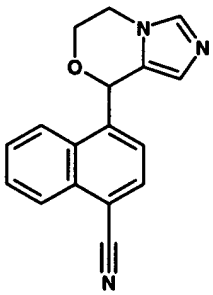
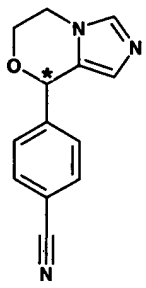
As abreviações usadas são como a seguir:

Rf razão da distância percorrida por uma substância para a distância do eluente a partir do ponto de partida na cromatografia em camada fina

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

p.f. ponto de fusão (temperatura)

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12

 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

Exemplo 1

4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila

Uma solução de 1,20 mmol de metanossulfonato de 2-[(4-ciano-fenil)-(3H-imidazol-4-il)metóxi]etila em 10 ml de acetonitrila é aquecida até o refluxo por 24 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente e evaporada. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,14 (diclo-

rometano-amônia a 2M em etanol 95:5); Rt = 4,29.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Metanossulfonato de 2-[(4-cianofenil)-(3H-imidazol-4-il)metóxi]etila

1,44 mmol de diisopropiletilamina e 1,20 mmol de cloreto de metanossulfonila são adicionados a uma solução de 1,20 mmol de 4-[(2-hidroxietóxi)-(3H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila em 10 ml de diclorometano, a 0ºC. A mistura de reação é agitada a 0ºC por 3 horas, entornada em água e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título bruto é usado sem purificação adicional no estágio seguinte.

b) 4-[(2-Hidroxietóxi)-(3H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila

2,45 mmols de boroidreto de sódio são adicionados a uma solução de 1,63 mmol de [(4-cianofenil)-1-(tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]acetato de etila em 10 ml de etanol, na temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 16 horas e então evaporada. O resíduo é absorvido em diclorometano e solução saturada de bicarbonato de sódio, as fases são separadas, e a fase aquosa é extraída de novo com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,10 (acetato de etila-heptano 1:2); Rt = 7,39.

c) [(4-Cianofenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]acetato de etila

5,00 mmols de 4-[hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrila são adicionados a uma mistura de 6,50 mmols de hidreto de sódio (dispersão a 60% em parafina) em 20 ml de N,N-dimetil-formamida, a 0ºC. A mistura de reação é agitada a 0ºC por 1 hora e então o ácido bromoacético é adicionado, gota a gota. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 16 horas, vertida em água e extraída com éter terc-butil metílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um óleo de cor âmbar a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,42 (acetato de etila-heptano 1:2); Rt = 8,00.

d) 4-[Hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila

Uma solução de 14,80 mmols de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7] em 20 ml de tetraidrofurano é esfriada para -30ºC, e 14,80 mmol de cloreto de i-propilmagnésio (2M em tetraidrofurano) são adicionados. A mistura é agitada a -30ºC por 60 minutos e uma solução, pré-esfriada para -30ºC, de 11,84 mmol de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldeído [33016-47-6] em 30 ml de tetraidrofurano é adicionada. A mistura é agitada a -30ºC por 30 minutos, e então a mistura de reação é aquecida para a temperatura ambiente e finalizada com solução saturada aquosa de cloreto de amônio. As fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por recristalização a partir de acetato de etila. Rf = 0,23 (CH_2Cl_2.NH_3 a 2M em EtOH 97:3); Rt = 7,32.

Os compostos a seguir são preparados em analogia ao processo descrito no Exemplo 1:

3 4-(8-Metil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila começando a partir de 4-[1-hidróxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etil]benzonitrila. Sólido bege; Rf = 0,26 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,54.

O material de partida é preparado como se segue:

a) 4-[1-Hidróxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-etil]benzonitrila

12,98 mmols de solução de brometo de metilmagnésio (3M em éter dietílico) são adicionados, gota a gota, a uma solução de 11,80 mmols de 4-(1-tritil-1H-imidazol-4-carbonil)benzonitrila em 50 ml de tetraidrofurano, a -30ºC. O banho de esfriamento é removido e a mistura é agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação é diluída com 100 ml de diclorometano, e 100 ml de solução saturada aquosa de cloreto de amônio são adicionados. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com diclorometano (1x). As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido sem purificação adicional como uma espuma branca a partir do resíduo. Rf = 0,15 (heptano-acetato de etila 1:1), Rt =7,40.

b) 4-(1-Tritil-1H-imidazol-4-carbonil)benzonitrila

Uma solução de 27,20 mmols de 4-[hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila (Exemplo 1d) em 100 ml de diclorometano é misturada com 272,00 mmols de óxido de manganês (IV) e aquecida até o refluxo por 2 horas. A mistura de reação é deixada esfriar e é filtrada através de terra diatomácea. A terra diatomácea é lavada com 100 ml de diclorometano, e as fases orgânicas combinadas são evaporadas. O composto do título é obtido sem purificação adicional como um sólido branco a partir do resíduo. Rf = 0,13 (heptano-acetato de etila 4:1), Rt = 8,39.

5 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorbenzonitrila começando a partir de 2-flúor-4-iodobenzonitrila [137553-42-5].

7 8-(4-Nitrofenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir do 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6]. O tetraidrofurano é usado, em vez da N,N-dimetilformamida, como solvente no estágio c.

9 8-(4-Metanossulfonilfenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir de 1-iodo-4-metanossulfonilbenzeno [64984-08-3].

10 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrila começando a partir de 2,6-diflúor-4-iodobenzonitrila [14743-50-3].

11 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrila começando a partir de 4-iodo-2-metoxibenzonitrila [677777-44-5].

12 8-Benzo[b]tiofen-3-il-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir de 3-iodobenzo[b]tiofeno [36748-88-6].

13 8-(7-Fluorobenzofuran-3-il)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir de 3-bromo-7-fluorobenzofurano [1288851-92-3].

14 8-Piridin-4-il-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir de 4-iodopiridina [15854-87-2].

15 4-(6,6-Dimetil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila começando a partir de 2-[(4-cianofenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]-2-metil-propionato de etila.

Os materiais de partida são preparados como a seguir:

a) 2-[(4-Cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]-2-metilpropionato de etila

4,00 mmols de lítio diisopropilamina (2M em tetraidrofurano) são

adicionados a uma solução de 4,00 mmols de 2-[(4-cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]propionato de etila em 40 ml de tetraidrofurano e 5 ml de triamida hexametilfosfórica (HMPA), a -78ºC. A mistura é agitada a -78ºC por 15 minutos, e 4,00 mmols de iodeto de metila são adicionados. A mistura de reação é agitada a -78ºC por 30 minutos e aquecida para a temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação é diluída com diclorometano, e a solução saturada aquosa de cloreto de amônio é adicionada. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com diclorometano (1x). As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado a partir do resíduo na base da Rf por cromatografia instantânea (SiO_2 60F).

b) 2-[(4-Cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]propionato de etila

O composto do título é preparado em analogia ao Exemplo 1c, começando a partir do 2-bromopropionato de etila [535-11-5] e da 4-[hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila (Exemplo 1d).

17 8-(3,4-Difluorofenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina começando a partir do 3,4-diflúor-1-iodobenzeno [64248-58-4]. Cera branca.

19 3-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila começando a partir da 3-iodobenzonitrila [69113-59-3]. Óleo marrom. Rf = 0,20 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,12.

20 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrila começando a partir da 4-iodoftalonitrila [69518-17-8].

21 4-(8-(4-Cianofenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila começando a partir da 4-[hidróxi-(4-cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrila. Sólido esbranquiçado. Rf = 0,14 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 5,66.

Os materiais de partida são preparados como a seguir:

a) 4-[Hidróxi-(4-cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila

A 4-(1-tritil-1H-imidazol-4-carbonil)benzonitrila (Exemplo 3b) é reagida com a 4-iodobenzonitrila [3058-39-7], em analogia ao Exemplo 1d. O composto do título é obtido como um sólido branco. Rt = 7,9.

23 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)naftaleno-1-carbonitrila começando a partir da 4-iodonaftaleno-1-carbonitrila [140456-96-8]. Sólido amarelado. Rf = 0,13 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 95:5); Rt = 5,49.

O composto a seguir é preparado em analogia ao processo descrito nos Exemplos 1 e 3:

22 4-(8-Fenil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila começando a partir da 4-(1-tritil-1H-imidazol-4-carbonil)benzonitrila (Exemplo 3b) e do brometo de fenil-magnésio [100-58-3]. Sólido esbranquiçado. Rf = 0,23 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 5,84.

Exemplo 2

4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-8-il)benzonitrila

O composto do título é obtido como um sólido branco em analogia ao Exemplo 1, a partir do [(4-cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilsulfanil]acetato de etila.

Rf = 0,19 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,74.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) [(4-Cianofenil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilsulfanil]acetato de etila

1,80 mmol de cloreto de trifenilmetila [76-83-5] e 1,92 mmol de diisopropiletilamina são adicionados a uma solução de 1,46 mmol de [(4-cianofenil)(1H-imidazol-4-il)metilsulfanil]acetato de etila em 20 ml de N,N-dimetilformamida, na temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 16 horas, então vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,36 (acetato de etila-heptano 1:1); Rt = 8,13.

b) [(4-Cianofenil)(1H-imidazol-4-il)metilsulfanil]acetato de etila

Uma solução de 5,02 mmols de 4-[hidróxi-(1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrila e 50,2 mmols de mercaptoacetato de etila em 10 ml de ácido trifluoroacético é agitada a 70ºC por 24 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente, vertida em água gelada e neutralizada com solução a 4M 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 do título é obtido como um óleo de cor âmbar a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,13 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 5,10.

c) 4-[Hidróxi-(1H-imidazol-4-il)-metil]benzonitrila

36,2 mmols de 4-[hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil] benzonitrila (Exemplo 1d) são suspensos em 100 ml de tetraidrofurano. 7,2 ml de ácido clorídrico a 6M são adicionados à suspensão, e a mistura de reação é aquecida até o refluxo por 16 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente e o sólido é filtrado. O líquido-mãe é evaporado e o resíduo é absorvido em água, basificado com solução a 4M de hidróxido de sódio e extraído com éter terc-butil metílico. A fase aquosa é evaporada e completamente secada. O produto bruto é obtido como uma espuma bege, a qual é empregada sem purificação adicional para o estágio seguinte. Rt = 3,3.

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

4 4-(8-Metil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-8-il)benzonitrila começando a partir de 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etanona [116795-55-2]. Sólido branco. Rf = 0,29 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,96.

6 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-8-il)-2-fluorobenzonitrila começando a partir de 2-flúor-4-iodobenzonitrila [137553-42-5].

Exemplo 8

8-[4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil]-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

3,34 mmols de trimetilsilil azida são adicionados a uma solução de 0,17 mmol de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila (Exemplo 1) e 0,017 mmol de óxido de dibutilestanho em 4,0 ml de tolueno. A mistura de reação é aquecida a 125ºC durante a noite. Ela é esfriada para a temperatura ambiente e evaporada. O composto do título é identificado a partir do resíduo na base da Rf por cromatografia instantânea (SiO_2 60F).

Exemplo 16

8-(4-Fluorofenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

4,33 mmols de mesilato de 8-(4-fluorofenil)-2-tritil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-io são absorvidos em 10 ml de ácido acético glacial, e a solução é aquecida a 100ºC por 16 horas. A solução de reação é esfriada para a temperatura ambiente e vertida em solução gelada a 4M de hidróxido de sódio. A mistura é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) e digestão subseqüente com éter dietílico. Rf = 0,29 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 95:5); Rt = 4,42.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Mesilato de 8-(4-fluorofenil)-2-tritil-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-2-io

O composto do título é obtido em analogia ao Exemplo 1, a partir do 4-flúor-1-iodobenzeno [352-34-1].

Exemplo 18

1-[4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)fenil]etanona

3 mmols de solução de brometo de metilmagnésio (3M em éter dietílico) são adicionados a uma solução de 0,97 mmol de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-N-metóxi-N-metilbenzamida em 10 ml de tetraidrofurano absoluto, sob argônio. A solução de reação é agitada na temperatura ambiente por 4 horas e então vertida em solução saturada aquosa de cloreto de amônio e extraída com éter terc-butil metílico. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido bege a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,19 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,10.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-N-metóxi-N-metilbenzamida

9,30 mmols de cloreto de tionila são adicionados a uma solução

de 3,10 mmols de ácido 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzóico em 5 ml de clorofórmio. A mistura de reação é aquecida até o refluxo por 3 horas e então evaporada. O resíduo é extraído com tolueno e então absorvido em 10 ml de diclorometano. A solução de reação é esfriada para 0-5ºC, e 3,10 mmols de cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina, seguidos por 15,5 mmols de diisopropiletilamina, são adicionados. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 16 horas e filtrada através de Hyflo, e o filtrado é evaporado. O composto do título é obtido como um óleo amarelado a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,13 (diclorometano-amônia a 2M em etanol 97:3); Rt = 4,00.

b) Ácido 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzóico

Uma solução de 3,10 mmols de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila (Exemplo 1) em 5 ml de etanol é misturada com 3,1 ml de solução a 2M de hidróxido de sódio. A solução de reação é aquecida até o refluxo por 24 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente, neutralizada com ácido clorídrico a 2M e evaporada. O produto bruto é empregado sem purificação adicional para o estágio seguinte. Rt = 3,79.

Exemplo 24

4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila

O composto racêmico 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila (Exemplo 1) é fracionado nos enantiômeros por HPLC preparativa quiral. O composto do título é isolado como o enantiômero que elui em segundo lugar. Rt * = 8,22.

* método da HPLC:

Coluna: 250 x 50 mm CHIRALPAK® AD 20 µm

Fase móvel: CO_2/metanol 80:20

Vazão: 240 ml/min

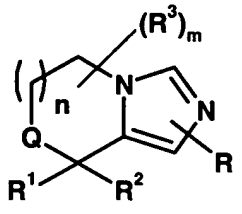
Detecção: UV 230 nm

Temperatura: 25ºC

Pressão: 15KPa (150 bar)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral



(I)

na qual

R é deutério, halogênio, ou hidrogênio;

R^1 é arila-C_0-C_4-alquila ou heterociclila-C_0-C_4-alquila, radicais estes que 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

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

b) C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_4 alcoxicarbonila-C_1-C_4 alquila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_4 alquilcarbonila, arila-C_0-C_4 alquila, carbóxi-C_1-C_4 alquila, C_3-C_8 cicloalquila ou heterociclila-C_0-C_4 alquila, radicais estes que 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, arila-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorometóxi ou trifluorometila;

R^3 é C_1-C_8 alquila;

Q é oxigênio ou enxofre;

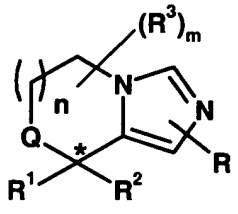
m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

ou um sal, preferivelmente um sal farmaceuticamente aceitável, dele em que

R^1 não é C_1-C_8 alquila-arila substituída se R^2 for hidrogênio.

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



(Ia)

ou um sal, preferivelmente um sal farmaceuticamente aceitável, dele, em que os significados dos substituintes R, R^1, R^2, R^3, 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 e composto este que mostra uma atividade inibitória da aldosterona sintase e/ou da 11-β-hidroxilase pelo menos 10 vezes maior, porém preferivelmente 20 vezes maior, ou mais preferivelmente 40 vezes maior, do que o composto da fórmula (Ia) com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado "*".

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

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R^1 é a fenila opcionalmente substituída, a naftila opcionalmente substituída, a benzofuranila, a benzo[b]tiofenila, a benzoimidazolila, a benzo[d]isotiazolila, a benzo[d]isoxazolila, a benzo[b]tiofenila, a imidazolila, a indazolila, a oxazolila, a piridila, a pirrolila, a tiazolila ou a tiofenila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^2 é C_1-C_8 alcóxi, hidróxi, C_1-C_8 alquila, arila opcionalmente substituída-C_0-C_4 alquila, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

6. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a fabricação de um medicamento.

7. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a fabricação de um medicamento humano para a prevenção, para o retardo da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que sejam causados ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo.

8. Uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu

sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a fabricação de um medicamento humano para a prevenção, para o retardo da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que sejam causados ou parcialmente causados por liberação excessiva de cortisol.

9. Método para a prevenção, para o retardo da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que sejam causados ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo, em que se utiliza uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

10. Método para a prevenção, para o retardo da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que sejam causados ou parcialmente causados por liberação excessiva de cortisol, em que se utiliza uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

11. Produto farmacêutico compreendendo um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e excipientes convencionais.

12. 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 farmaceuticamente aceitável dele como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e b) pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente ativo tenha um efeito de diminuição da pressão sangüínea, um inotrópico, um metabólico ou um de diminuição de lipídio.

PI0709948-7

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE".**

A presente invenção refere-se aos novos compostos heterocíclicos da fórmula geral (I) e aos seus sais, preferivelmente os sais farmaceuticamente aceitáveis, na qual R, R^1, R^2, R^3, Q, m e n têm os significados explicados em detalhe na descrição, a um processo para a sua preparação e ao uso dos mesmos compostos como medicamentos, em particular como inibidores da aldosterona sintase.