

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 351**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)

C07D 213/57 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2010** **E 15182564 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2993169**

54 Título: **Derivados de aril-piridina como inhibidores de la aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

17.11.2009 US 261948 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALLAN, MARTIN;
CHAMOIN, SYLVIE;
HU, QI-YING;
IMASE, HIDETOMO y
PAPILLON, JULIEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 663 351 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aril-piridina como inhibidores de la aldosterona sintasa

Antecedentes de la invención:

5 La hormona mineralocorticoide aldosterona es producida por la glándula suprarrenal y actúa en los túbulos distales y ductos colectores de los riñones para incrementar la reabsorción de iones y agua en el riñón. La aldosterona causa la conservación de sodio, la secreción de potasio, retención incrementada de agua, y presión sanguínea incrementada.

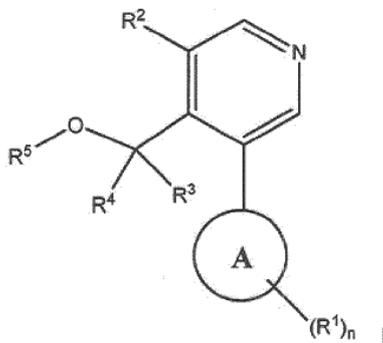
10 La aldosterona ha estado implicada en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión y el fallo cardíaco. En los ensayos clínicos, el tratamiento con la espironolactona antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA) no selectivos o la eplerenona MRA selectiva redujo significativamente la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con fallo cardíaco o infarto de miocardio que ya toman un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un β -bloqueador. Sin embargo, se observaron efectos colaterales significativos tales como ginecomastia e impotencia en pacientes varones que recibieron espironolactona, mientras que la hipercalcemia se observó en pacientes que tomaron cualquiera fármaco

15 Voets et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 48, p. 6632-42 (2005) describe naftalenos sustituido con heteroarilo y derivados estructuralmente modificados como inhibidores selectivos de la CYP11 B2 para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo y la fibrosis del miocardio.

Resumen de la invención

20 La invención es pertinente a los compuestos, y usos de los mismos como se describe aquí. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los ejemplos.

La invención por lo tanto provee un compuesto de la Fórmula I:



en donde:

25 A es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, azaindolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoxazolilo, tienilo y benzotiazolilo;

30 R¹ para cada presencia, es independientemente halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, C₁₋₆-alcoxi, S-C₁₋₆-alquil-S-C₆₋₁₀-arilo, C₆₋₁₀-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquiloxi, heteroarilo, heterociclilo, C₆₋₁₀ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, ciano, NR^aR^b, nitro, C(O)-C₁₋₆-alquilo, C(O)O-C₁₋₆-alquilo, C(O)O-C₆₋₁₀arilo, C(O)O-heteroarilo, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)-C₁₋₆-alquilo, NR²C(O)-C₆₋₁₀-arilo, NR²C(O)-heteroarilo, NR^a-heterociclilo, carboxi, sulfonilo, sulfamoilo o sulfonamido, en el que cada alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, hidroxí, halo-C₁₋₆-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, heteroarilo, C₆₋₁₀ariloxi y C₃₋₇-cicloalquilo;

35 R^a y R^b para cada presencia, son independientemente H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, C₆₋₁₀-arilo, heterociclilo, heteroarilo o R^a y R^b al que están unidos al mismo nitrógeno, pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros

R² es H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halo-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, ciano, o halógeno;

R³ y R⁴ son independientemente H, C₁₋₆-alquilo o C₃₋₇cicloalquilo;

en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alcoxi, halógeno, hidroxilo, o R³ y R⁴ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

y cuando A es benzotiazolilo entonces uno de R³, R⁴ es diferente de H;

R⁵ es H o C₁₋₆-alquilo;

5 o R⁵ y R³ o R⁵ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros;

o R⁵ y R² forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de anillo saturado de 5 a 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido con oxo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 En otra realización, la invención es pertinente, a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

En aún otra realización, la invención es pertinente a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por aldosterona sintasa, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, fallo renal, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto del post-miocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, remodelación después de hipertensión y/o disfunción endotelial, fibrosis después de la hipertensión y/o disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, dolores de cabeza por migraña, fallo cardíaco tal como fallo cardíaco congestivo, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, fallo cardíaco diastólico, llenado diastólico alterado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca súbita, fibrosis del miocardio y vascular, elasticidad arterial alterada, lesiones necróticas de miocardio, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de las arterias coronarias.

25 En aún otra realización, la invención es pertinente a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra realización, la invención es pertinente, al menos en parte, a las combinaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de un inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador de canales de calcio (CCB), una enzima convertidora de angiotensina dual/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de receptor de aldosterona, un bloqueador de receptor de endotelina o un inhibidor de CETP.

Descripción detallada de la invención:

Definición:

40 Para propósitos de la interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique otra cosa, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad hidrocarburo totalmente saturada ramificada o no ramificada (o cadena recta o lineal), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término "C₁₋₆ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que está sustituido por uno o más grupos halo como se define aquí. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno. El término "halo-C₁₋₆ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono y siendo sustituido por uno o más grupos halo.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4 carbonos.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente de 3-8 o de 3-7 átomos de carbono. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "C₃₋₇ cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono.

20 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen de 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos cicloalquilo o anillos heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo o heterociclilo fusionado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, indanilo o tetrahidronaftilo, hexahidroindilo. El término "C₆₋₁₀ arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo.

El término "ariloxi" incluye una unidad estructural -O-arilo, en donde arilo se define aquí.

El término "arilalquilo" se refiere a una unidad estructural -O-arilalquilo, en donde arilalquilo se define aquí.

25 El término "Heteroarilo" incluye heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico, que contiene de 5-10 miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo es independientemente seleccionado de O, N o S, donde O y S pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación. Grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2, 3-triazol-4-ilo, 1,2, 3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4-, o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo. El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillo arilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión o está en el anillo heteroaromático o en los anillos fusionados arilo, cicloalifático o heterociclilo.

35 Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, purinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b] tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapinilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo,

El término "heteroariloxi" incluye una unidad estructural -O-heteroarilo, en donde heteroarilo se define aquí.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo saturado o insaturado no aromático, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros, bicíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, o 12 miembros o tricíclico de 10-, 11-, 12-, 13-, 14- o 15- miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, donde el N y S, opcionalmente, también puede estar oxidados a diversos estados de oxidación. En una realización, la unidad estructural heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos de anillo y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos. El grupo heterociclilo puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditianilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatiano, oxatiano, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanio, oxepanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepanilo, oxapinilo, oxazepanilo, oxatiano, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo.

El término heterocicliloxi incluye un -O-heterociclilo, en donde heterociclilo se define aquí.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo.

5 El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización, "heteroátomo" incluye nitrógeno, azufre y oxígeno.

10 El término "sulfonilo" incluye R-SO₂-, en donde R es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo, C₆₋₁₀ aril C₁₋₆alquilo, heteroaril C₁₋₆ alquilo, C₁₋₇ alcoxi, C₆₋₁₀ ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, C₃₋₇cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquil C₁₋₆ alquilo, heterociclilo o heterociclil-C₁₋₆ alquilo. El término "sulfonilo" también incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas que pueden estar sustituidas con uno o más grupos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, halógeno, hidroxi o C₁₋₆ alcoxi.

15 El término "sulfonamido" incluye C₁₋₆ alquil-S(O)₂-NH-, C₂₋₆alquenoil-S(O)₂-NH-, C₂₋₆, alquinoil-S(O)₂NH-, C₃₋₇-cicloalquil-S(O)₂NH-, C₆₋₁₀ aril-S(O)₂-NH-, C₆₋₁₀aril C₁₋₆alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril C₁₋₆alquil-S(O)₂-NH-, heterociclil-S(O)₂-NH-, heterociclil-S(O)₂-NH-, C₁₋₆alquil-S(O)₂-N(C₁₋₇alquil)-, C₂₋₆alquenoil-S(O)₂-N(C₁₋₇alquil)-, C₂₋₇ alquinoil-S(O)₂N(C₁₋₇alquil)-, C₃₋₇cicloalquil-S(O)₂N(C₁₋₆alquil)-, C₆₋₁₀ aril-S(O)₂-N(C₁₋₆alquil)-, C₆₋₁₀ aril C₁₋₆alquil-S(O)₂-N(C₁₋₆ alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(C₁₋₆ alquil)-, heteroaril C₁₋₆ alquil-S(O)₂-N(C₁₋₆ alquil)-, heterociclil-S(O)₂-N(C₁₋₆ alquil)-, heterociclil-S(O)₂-N(C₁₋₆alquil)-. El término "sulfamido" también incluye tanto unidades estructurales sustituidas como no sustituidas que pueden estar sustituidas con uno o más grupos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇cicloalquilo, halógeno, hidroxi o C₁₋₆alcoxi.

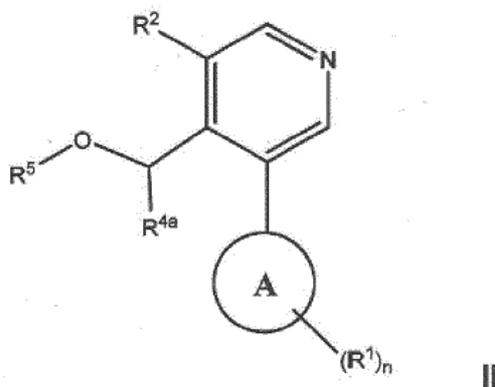
20 El término "sulfamoilo" incluye H₂NS(O)₂-, C₁₋₆alquil-NHS(O)₂-, (C₁₋₆alquil)₂NS(O)₂-, C₆₋₁₀ aril-NHS(O)₂-, C₁₋₆alquil(C₆₋₁₀ aril)-NS(O)₂-, (C₆₋₁₀aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, (C₆₋₁₀ aril C₁₋₆alquil)-NHS(O)₂-, (heteroaril C₁₋₆ alquil)-NHS(O)₂-. El término incluye tanto unidades estructurales sulfamoilo sustituidas como no sustituidas que pueden estar sustituidas con uno o más grupos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, halógeno, hidroxi o C₁₋₆alcoxi.

El término "carboxi" se refiere al ácido carboxílico.

Compuesto de la invención:

30 Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proveer otras realizaciones.

Ciertos compuestos de Fórmula I en donde R³ es H, incluyen compuestos de Fórmula II:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, R¹, R², R⁵ y n tienen las definiciones de la Fórmula I, *supra*, y R^{4a} es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₇ cicloalquilo; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno o hidroxi o R^{4a} y R⁵ formar junto con los átomos a los que están unidos, un heterociclilo de 4 o 7 miembros.

En una realización, la invención es pertinente a compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ y R⁴ son independientemente C₁₋₆ alquilo; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alcoxi, halógeno, hidroxi o R³ y R⁴ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un

heterociclilo de 4 a 7 miembros, o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En un aspecto adicional de esta realización, R³ y R⁴ son independientemente C₁₋₆ alquilo; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alcoxi, halógeno, hidroxilo.

5 En una realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o de cualquiera de las clases y subclases descritas *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1 o 2 y cada R¹ es independientemente halo, C₁₋₆-alquilo, ciano, -S-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halo-C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi, di-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alquilamino o heterociclilo. En otro aspecto de esta realización, n es 1 o 2 y R¹ es independientemente halo, C₁₋₆ alquilo, ciano, o C₁₋₆ alcoxi.

10 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o de cualquiera de las clases y subclases descritas *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es H o halo. En un aspecto de esta realización R² es halo. En un aspecto adicional de esta realización R² es flúor o cloro.

15 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R⁵ es H o C₁₋₆ alquilo; o R⁵ y R^{4a} o R⁵ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos, un heterociclilo saturado de anillo de 4 a 7 miembros. En un aspecto de esta realización, R⁵ es H.

En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmulas II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4a} es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alcoxi, halógeno o hidroxilo. En un aspecto de esta realización R^{4a} es metilo.

20 En aún otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmula II, en donde la estereoquímica en el centro quiral -CH(R^{4a})- es (S). En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de Fórmula II, en donde la estereoquímica en el centro quiral -CH(R^{4a})- es (R).

En otra realización, algunos compuestos de la invención pueden tener selectividad para la aldosterona sintasa (CYP11B2) con relación a la 11-beta hidroxilasa (CYP11B1).

25 En otra realización los grupos n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ son los definidos por los grupos n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ en la sección de Ejemplos más abajo.

En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son
35 imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse bien sea por R o
40 S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos estos
45 isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están previstas para ser incluidas.

50 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención pueden estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico
55 en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

De acuerdo con lo anterior, tal como se usa aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros, diastereómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

- 5 Cualesquier mezclas resultantes de isómeros pueden separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos, geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 10 Cualesquier racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica puede ser así empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por
15 cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

- 20 Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

- 25 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

- 30 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por
35 ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio.

- 40 Bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto original, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos similares al éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en
50 "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 55 Cualquier fórmula dada aquí también está prevista para representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas aquí está prevista para representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas aquí está previsto para representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" está previsto para representar todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que

- están incluidos en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas se presentan aquí en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser enriquecido en ^2H ; y/o uno o más átomos de carbono pueden ser enriquecidos en ^{13}C o ^{14}C ; y/o uno o más de nitrógenos pueden ser enriquecidos en ^{14}N . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución fármacos o de tejidos substrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.
- Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la vida media in vivo incrementada o requerimientos reducidos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula I o II. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definido por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).
- Compuestos enriquecidos isotópicamente de fórmula I o II se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando un reactivo apropiados isotópicamente enriquecido isotópicamente en lugar del reactivo no enriquecido empleado anteriormente.
- Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.
- Compuestos de la invención, esto es, compuestos de fórmula I, o II que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I, o II mediante procedimientos conocidos para la formación de cocrystal. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, co-fusión, o poner en contacto compuestos de solución de Fórmulas I y II con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de ese modo. Formadores adecuados de cocrystal incluyen aquellos descritos en la WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula I, o II.
- Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, agentes de recubrimiento, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o la actividad de una proteína, o la mejora de un síntoma, el alivio de una condición, progresión de la enfermedad lenta o retardada, o la prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando es administrada a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, o (ii) asociada con la aldosterona sintasa y/o actividad CYP11B1, o (iii) se caracteriza por la actividad anormal de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o (2) reducir o inhibir la actividad de la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1; o (3) reducir o inhibir la expresión de la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1. En

otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando es administrada a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectivo para al menos parcialmente, reducir o inhibir la actividad de la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1.

5

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización "tratar" "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar",
20 "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, por razones médicas o en la calidad de vida a partir de tal tratamiento.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el, la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto

30 Todos los métodos descritos aquí pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") provisto aquí está destinado únicamente para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal del mismo, o como derivados de fármaco de los mismos.

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

35 Los profármacos de los compuestos de la presente invención que convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención también se describen aquí. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas en la manufactura y el uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden ser conceptualmente divididos en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursor y profármacos de vehículos. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, bioprecursoras profármacos son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto de fármaco activo, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquiera
40 de los productos metabólicos liberados deben tener aceptablemente baja toxicidad.

45 Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o administración localizada a un sitio(s) de acción. De manera deseable para tal profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco está inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte está destinada a potenciar la absorción, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármaco (por ejemplo, la estabilidad, solubilidad
50 55

en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o físicoquímica no deseada). Por ejemplo, la lipofilia se puede incrementar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define aquí. Profármacos adecuados son frecuentemente derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituido, tal como el ω -(amino, ésteres de mono- o di-alquilamino inferior carboxi, alcoxycarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, la α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizados en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterases *in vivo* liberando el fármaco y formaldehído libres (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan and Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

Aspecto sintético general:

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal se utilizan preferiblemente. Sales de adición ácida de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, pueden formar un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de manera habitual en los compuestos libres; sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por partición entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o, por ejemplo, por cromatografía líquida de presión media sobre una columna en fase reversa, y racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y productos finales se pueden manipular y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y de aquí en adelante.

Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de catión, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo desde -80 hasta -60 °C, a temperatura ambiente, a una temperatura desde -20 hasta 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "Etapas adicionales de proceso".

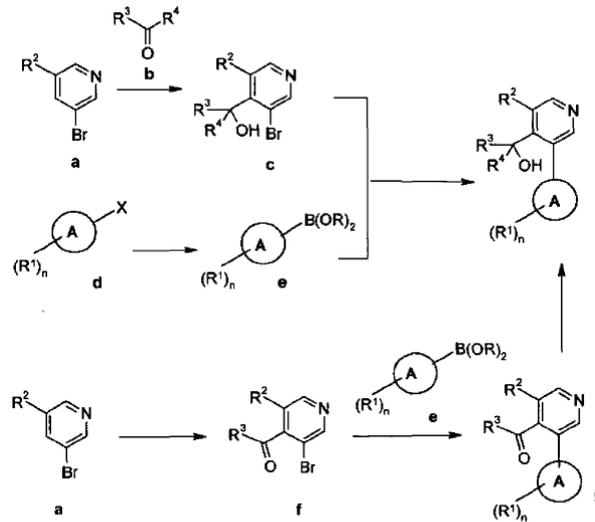
Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la manipulación, por ejemplo por cromatografía o partición.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

Todos los materiales de partida, bloques de la construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están, bien sea, disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidos en el arte. Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los Esquemas 1 a 3.

El Esquema 1 describe una ruta sintética general para compuestos de Fórmula (I): 3-bromopiridina (a) se somete a metalación en presencia de base (por ejemplo LDA) y se trata subsecuentemente con el compuesto de carbonilo (b) para generar el alcohol (c). El alcohol c sometido una reacción de acoplamiento con diversos ácidos borónicos o ésteres (e) utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar para generar el compuesto deseado de Fórmula I. Alternativamente, la metalación de 3-bromopiridina (a) y atrapamiento del anión con un cloruro de ácido (por ejemplo, R³C(O)Cl) o anhídrido genera el compuesto de carbonilo correspondiente (f). Subsecuentemente, la cetona (f) se somete a acoplamiento de Suzuki con ácido borónico o éster (e) para generar el intermediario (g). El intermediario (g) se somete a adición nucleofílica con el nucleófilo R¹M (por ejemplo R¹M es un hidruro, un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio, un reactivo organozinc u otro reactivo organometálico) para generar el compuesto deseado de Fórmula I.

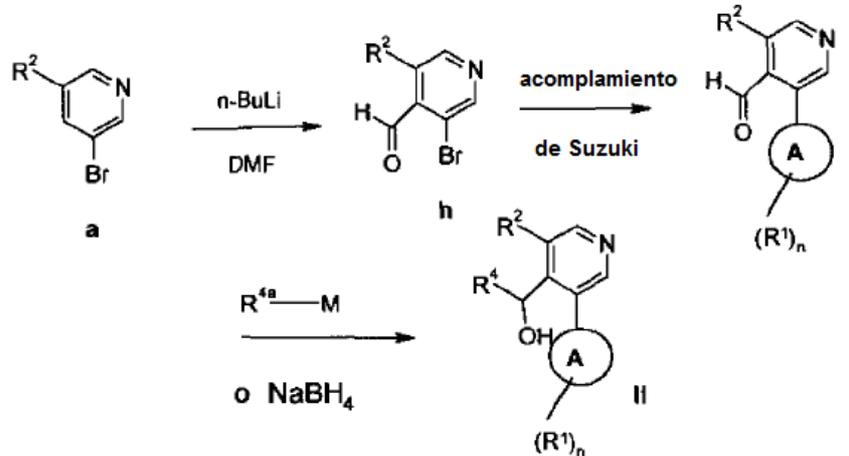


Esquema 1

Los ácidos borónicos o ésteres (e) en donde R es H o alquilo, están disponibles comercialmente o se preparan a partir del haluro correspondiente o triflato (d) (por ejemplo, X es Br, I, OTf) usando condición de boración de Miyaura.

Adicionalmente, benzofurano opcionalmente sustituido se puede tratar con n-BuLi y trimetilborato, seguido por hidrólisis con HCl para generar ácido benzofuran-2-ilborónico.

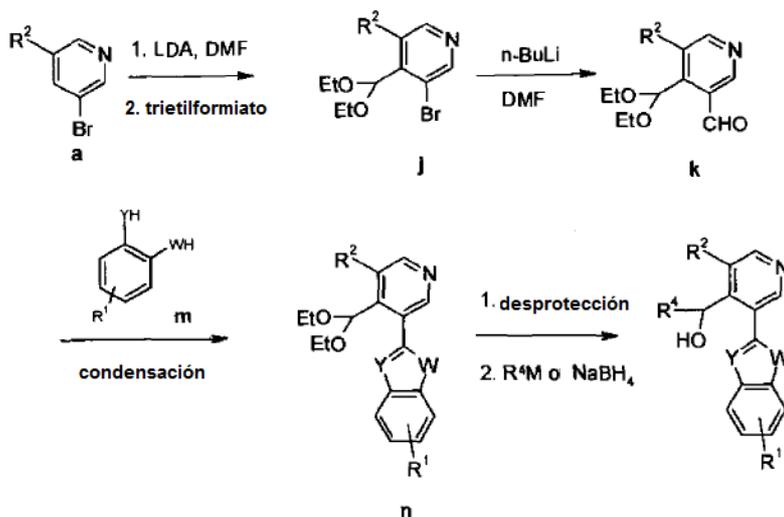
El Esquema 2 ilustra la síntesis de Compuestos de fórmula I o II en donde R³ es H.



Esquema 2

3-bromopiridina se trata con n-BuLi y DMF para generar el aldehído (h). El intermediario (h) se somete subsecuentemente a reacción de acoplamiento con ácido borónico o éster (e) utilizando condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki como se describe en el Esquema 1 para generar un compuesto de Fórmula I o II. Alternativamente aldehído (h) se puede reducir al alcohol usando un agente reductor tal como por ejemplo NaBH₄ para generar un compuesto de Fórmula I o II en donde R⁴ es H.

El Esquema 3 ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula I o II en donde A es benzotiazolilo, bencimidazolilo benzoxazolilo.



Esquema 3

- 3-bromopiridina (a) se somete a metalación en presencia de base (por ejemplo LDA) y se trata subsecuentemente con DMF para generar un aldehído el cual subsecuentemente es protegido mediante tratamiento con trietilformiato para generar intermediario (j). El intermediario (j) se trata entonces con n-BuLi, seguido por la adición de DMF para generar el aldehído (k). El aldehído (k) subsecuentemente se somete a condensación con diversos reactivos (m) en donde Y y W son independientemente N, NH, N-metilo, O o S, para generar el intermediario (n). Después de la desprotección del aldehído seguido con la manipulación del grupo aldehído por métodos conocidos (por ejemplo, adición nucleofílica de R⁴M como se describió previamente o reducción de aldehído con NaBH₄), el compuesto deseado de Fórmula I o II en donde se obtiene un benzotiazolilo, bencimidazolilo o benzoxazolilo.
- 5
- 10 Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.
- 15 En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y reguladores, etc.
- 20
- Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 25 b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.
- 30 Las tabletas pueden ser recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.
- Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de
- 35

composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proveer de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1- 75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la rata para suministrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro por aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular, apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Son así particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidas en la técnica. Tal pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Tal como se usa aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación de inhalación o para aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaquetado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes tipo blíster y paquetes de tiras.

La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata a la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de salinidad, etc.

Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, aldosterona sintasa y/o

propiedades de modulación de CYP11B1, por ejemplo, como se indica en pruebas *in vitro* e *in vivo* como se provee en las secciones siguientes y por lo tanto están indicados para terapia.

5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades coronaria del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, dolores de cabeza por migraña, fallo cardíaco tales como fallo cardíaco congestivo, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica
10 ventricular izquierda, fallo cardíaco diastólico, llenado diastólico alterado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca súbita, fibrosis del miocardio y vascular, elasticidad arterial alterada, lesiones necróticas de miocardio, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de Cortisol, el síndrome de ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD), complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de la nicotina o la cocaína, síndrome de estrés postraumático, deterioro cognitivo después de una apoplejía, exceso de mineralocorticoides inducido por el cortisol.

20 Así, como una forma de realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que está mejorando por inhibición de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, de manera adecuada hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o miocárdica y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial, de manera adecuada fallo cardíaco congestiva, fibrosis cardíaca o del miocardio, fallo renal, hipertensión o arritmia ventricular.

30 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en unidad de dosificación de aproximadamente 0.01-500 mg de ingredientes activos) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 0.01-250 mg o aproximadamente 0.01-150 mg o aproximadamente 0.01-100 mg, o aproximadamente 0.01-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de los mismos que están siendo tratados. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

40 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.0001-500 mg/kg, o entre aproximadamente 0.0001-100 mg/kg, o entre aproximadamente 0.0003-10 mg/kg.

45 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede establecer por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser establecida por los métodos *in vitro* descritos a continuación, y/o por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la técnica. Véase "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111:3087-3094.

50 En particular, las actividades inhibitorias *in vitro* de aldosterona sintasa se pueden determinar mediante el siguiente ensayo

La línea celular NCI-H295R de carcinoma adrenocortical humano se obtuvo de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). El suplemento insulina/transferrina/selenio (ITS)-A (100x), DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100x), y suero bovino fetal (FBS) se adquirieron de Invitrogen (Carlsbad, CA). Perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) Anti-ratón PVT y placas de 96 pozos NBS se obtuvieron de GE Health Sciences (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA), respectivamente. Placas de fondo plano negras sólidas de 96 pozos fueron adquiridos de Costar (Corning, NY). La aldosterona y la angiotensina (Ang II) fueron adquiridas de Sigma (St. Louis, MO). D-

[1,2,6,7-³H(N)]aldosterona fue adquirida de PerkinElmer (Boston, MA). El suero Nu fue un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

5 Para la medición in vitro de la actividad de la aldosterona, se siembran células NCI-H295R humanas de carcinoma adrenocortical en placas de 96 pozos NBS a una densidad de 25,000 células/pozo en 100 µl de un medio de cultivo que contiene DMEM/F12 complementado con FCS al 10%, suero Nu al 2.5%, 1 µg de ITS/mL y 1x de antibiótico/antimicótico. El medio se cambia después del cultivo durante 3 días a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%/aire al 95%. Al día siguiente, las células se enjuagan con 100 µl de DMEM/F12 y se incuban con 100 µl de medio de tratamiento que contiene 1 µM de Ang II y un compuesto a diferentes concentraciones en pozos por cuadruplicado a 37°C durante 24 horas. Al final de la incubación, se extraen 50 µl de medio de cada pozo para medición de la producción de aldosterona mediante un SPA utilizando anticuerpos monoclonales de ratón antialdosterona.

15 La medición de la actividad de la aldosterona también puede llevarse a cabo utilizando un formato de placa de 96 pozos. Cada muestra de prueba se incuba con 0.02 de µCi of D-[1,2,6,7-³H(N)]aldosterona y 0.3 µg de anticuerpo antialdosterona en (PBS) que contiene 0.1% de Triton X-100, 0.1% de albúmina de suero bovino y 12% de glicerol en un volumen total de 200 µl a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan entonces perlas (50 µl) de PVT SPA anti-ratón a cada pozo y se incuban durante la noche a temperatura ambiente antes de hacer el recuento en un contador de placas Microbeta. La cantidad de aldosterona en cada muestra se calcula comparando con una curva estándar generada utilizando cantidades conocidas de la hormona.

Las actividades inhibitoras in vitro para CYP11 B1 se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

20 La línea celular NCI-H295R fue aislada originalmente de un carcinoma adrenocortical y se ha caracterizado en la literatura a través de la secreción estimulable de las hormonas esteroideas y la presencia de las enzimas esenciales para la estereoidogénesis. Así, las células NCI-H295R tienen CYP11 B1 (11β-hidroxilasa esteroide). Las células muestran la propiedad fisiológica de células adrenocorticales humanas fetales no diferenciadas en forma zonal, sin embargo, tienen la capacidad de producir las hormonas esteroideas que se forman en las tres zonas, fenotípicamente distinguibles en la corteza adrenal adulta.

30 Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EE.UU.) se cultivan en medio de Eagle'Ham F-12 Modificado de Dulbecco (DME/F12), que se ha complementado con Suero Ulroser SF (Soprachem, CERGY- Saint-Christophe, Francia), insulina, transferrina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, EEUU) y antibióticos en recipientes de cultivo celular DE 75 cm² a 37 °C y en atmósfera de aire al 95%-dióxido de carbono al 5%. Las células se transfieren subsecuentemente para la formación de colonias en un recipiente de incubación de 24 pozos. Se cultivan allí en medio DME/F12, que ahora está suplementado con suero bovino al 0.1% en lugar de Ultroser SF durante 24 horas. El experimento se inicia mediante el cultivo de las células en medio DME/F12 el cual se complementa con albúmina de suero bovino al 0.1% y compuesto de prueba, en presencia o ausencia de los estimulantes celulares, durante 72 horas. La sustancia de prueba se agrega en un rango de concentración de 0.2 nanomolar a 20 milimolar. Estimulantes celulares que se pueden utilizar son angiotensina 11 (1 D o 100 nanomolar), iones de potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar) o una combinación de dos estimulantes.

40 La excreción de aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/estrone en el medio de cultivo puede ser detectada y cuantificada por anticuerpos monoclonales específicos disponibles comercialmente, en radioinmunoensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La inhibición de la liberación de ciertos esteroideos se puede utilizar como una medida de la respectiva inhibición de la enzima por los compuestos de ensayo añadidos. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática mediante un compuesto se calcula por medio de un gráfico de inhibición que se caracteriza por un IC₅₀.

45 Los valores de IC₅₀ para los compuestos de prueba activos se determinan mediante un análisis de regresión lineal simple con el fin de construir gráficos de inhibición sin ponderación de datos. El gráfico de inhibición se calcula al ajustar una función logística de 4 parámetros a los puntos de datos en crudo utilizando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4 parámetros se calcula como sigue: $Y = (d-a)/((1 + (x/c)^b)) + a$, donde: a = nivel mínimo de datos, b = gradiente, c = ICED, d = Nivel de datos máximo, x = concentración de inhibidor.

50 La actividad de inhibición de la producción de aldosterona también se puede expresar en porcentaje de inhibición (% de inhibición) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1 µM), que es el nivel de aldosterona cuando la célula es tratada con la concentración dada de un compuesto de esta invención (por ejemplo, concentración de 1 µM) versus la excreción de aldosterona cuando la célula está libre del compuesto de la invención:

$$\% \text{ de Inhibición de la producción de aldosterona} = [(Y-X)/Y] \times 100$$

en donde X es el nivel de aldosterona cuando la célula se trata con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y Y es el nivel de aldosterona cuando la célula está libre de compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II.

5 La actividad de inhibición de la producción de CYP11B1 también se puede expresar en porcentaje de inhibición (% de inhibición) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1 μM), que es el nivel de cortisol cuando la célula se trata con la concentración dada de un compuesto de la invención (por ejemplo, concentración de 1 μM) versus la excreción de cortisol cuando la célula está libre del compuesto de la invención

$$\% \text{ de Inhibición de la producción de cortisol} = [(Y' - X')/Y'] \times 100$$

10 en donde X' es el nivel de cortisol cuando la célula se trata con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y Y' es el nivel de cortisol cuando la célula está libre de compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II.

Usando los ensayos de prueba para medir la inhibición de CYP11B1 (cortisol) y CYP11 B2 (aldosterona), como se describió anteriormente, los compuestos de la invención mostraron eficacia inhibitoria como se muestra en la Tabla 1, provista infra.

15 Tabla 1 Actividad inhibitoria de compuestos

Ejemplo #	Aldosterona (célula) nM	Cortisol (célula) nM
46 Referencia	76.5	672.5
37	120	12607
32 Referencia	154	15035
16 Referencia (enantiómero-2)	106	9418
5 Referencia (enantiómero-1)	41.5	366.5
13d Referencia (enantiómero-2)	2.5	1067
24 Referencia	261.5	
14 Referencia (enantiómero-1)	132	3387
28 Referencia (enantiómero-1)	23.5	782.5
30 Referencia	144.5	4236
("Referencia" se refiere a compuestos distintos de los abarcados en las reivindicaciones)		

20 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más de otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica a medida que los otros agentes.

25 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

30 En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

35 En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado

dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque blíster, tal como el típicamente usado para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

5 El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

10 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro terapéutica pueden ser llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) por los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el medicamento se administra con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención también provee un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11 B1, en donde el otro agente terapéutico es preparado para la administración con un compuesto cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también provee un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo.

20 En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un inhibidor dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina (ACE/NEP), un antagonista de la endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-1, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, o un inhibidor de CETP .

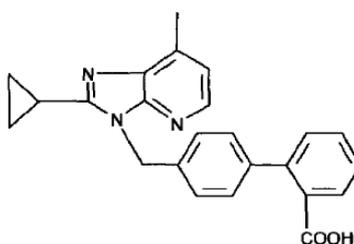
25 El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o un compuesto descrito de otro modo aquí) con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la primera invención primero, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento primero, seguido por el compuesto de la invención.

30 El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito aquí, por ejemplo, un trastorno asociado con la aldosterona sintasa, tal como, por ejemplo, hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, dolores de cabeza por migraña, fallo cardíaco tal como fallo cardíaco congestivo, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, fallo cardíaco diastólico, llenado diastólico alterado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca súbita, fibrosis del miocardio y vascular, elasticidad arterial alterada, lesiones necróticas de miocardio, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial y necrosis fibrinoide de las arterias coronarias. Adicionalmente, el segundo agente puede ser cualquier agente de beneficio para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de la invención.

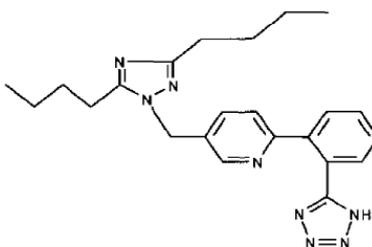
5 Ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, antagonista del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio (CCB), inhibidores duales de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores del receptor de aldosterona, bloqueadores del receptor de la endotelina e inhibidores de la CETP.

10 Se entiende que un antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo de receptor AT₁ del receptor de angiotensina II, pero no da como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo.

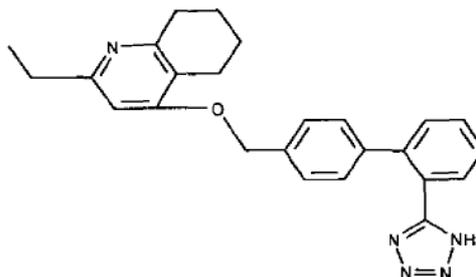
La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, esencialmente preferidos son los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, saprisartan, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



20 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antagonistas preferidos del receptor AT₁ son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamado inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para reducir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

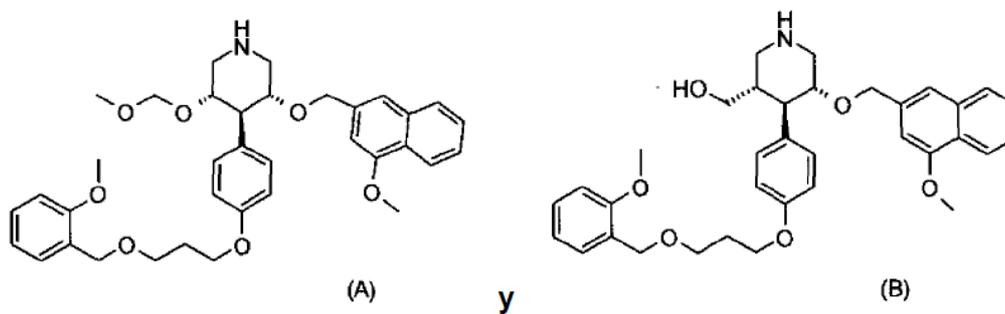
El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I en angiotensina II. Tales compuestos pueden ser utilizados para la regulación de la presión arterial y para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo. Ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o, sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "bloqueador del canal de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHPs) y no DHPs (por ejemplo, CCD del tipo diltiazem y del tipo verapamilo). Ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nifedipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante no DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los CCB se pueden utilizar como fármacos antihipertensivos, antiangina de pecho, o antiarrítmicos.

El término "inhibidor dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina" incluye omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "antagonista de la endotelina" incluye bosentan (cf. EP 526708 A), tezosentan (cf. WO 96/19459), o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de la renina" incluye ditequiren (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]-L-proli l-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[2-piridinilmetil] amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquiren (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); Alisquiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zanquiren (nombre químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil] metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolepropanamida), o, sales de clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 como el desarrollado por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):



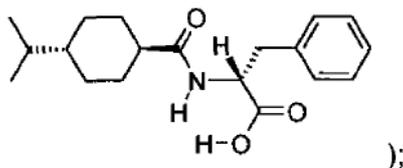
o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alisquiren", si no se define específicamente, ha de entenderse tanto como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo más preferiblemente una sal hemifumarato del mismo.

El término "diurético" incluye derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidrocloreotiazida, metilclotiazida y clorotalidon).

El término "imitador de ApoA-I" incluye péptidos D4F (por ejemplo, fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

El término "agente anti-diabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-bencenosulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y toluilclamida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzoico] (cf. EP 589874, EP 147850 A2, en particular Ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A1); dihidrato (2S)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinlicarbonil)-propionato de calcio (por ejemplo mitiglinida (cf. EP 507534)); y glimepirida (cf. EP 31058).
 5 Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de DPP-IV, agonistas de GLP-1 y de GLP-1.

DPP-IV es responsable por la inactivación de GLP-1. Más particularmente, la DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un principal estimulador de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la disposición de la glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Inhibidores de la DPP-IV son en divulgados cada caso de manera genérica y específica por ejemplo en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 de la WO 98/19998 y en el Ejemplo 1 de la WO 00/34241, respectivamente.
 10
 15

El GLP-1 es una proteína insulínica que se describe, por ejemplo, por WE Schmidt et al., en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se divulgan en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), compuestos en los cuales la funcionalidad amida terminal en carboxi de la Arg³⁶ es desplazada con GLY en la posición 37 de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetilo LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da preferencia especial también al análogo exendin-4 del agonista de GLP, descrito por Greig et al en Diabetologia 1999, 42, 45-50.
 20
 25

También incluido en la definición "agente antidiabético" son potenciadores de la sensibilidad de la insulina que restauran la función del receptor de insulina alterada para reducir la resistencia a la insulina y consecuentemente potenciar la sensibilidad a la insulina. Ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucémica (por ejemplo, glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6- il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-{{4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil}-metil}- tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-{{4-(1-metil-ciclohexil)metoxi}-fenil}metil}-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil}metil}-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{{4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)encil}metil}-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY- 31637), bis{{4-{{(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil}fenil}metano (YM268), 5-{{4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi)encil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-{{4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-encil}-tiazolidin- 2,4-diona (DN-108) 5-{{4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil}metil}-tiazolidin-2,4-diona, 5-{{3-(4-cloro-fenil)- 2-propinil}-5-fenilsulfonil}tiazolidin-2,4-diona, 5-{{3-(4-clorofenil)-2-propinil}-5-(4-fluorofenil-sulfonil) tiazolidin-2,4-diona, 5-{{4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil}metil}-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil}-metil}tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{4-((3,4-dihidro-6-hidroxi- 2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi)-fenil}-metil}-tiazolidin-2,4-diona (troglitazona), 5-{{6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil}-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-{{2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il}-metil}tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilencil) benzamida (KRP297)).
 30
 35
 40

Agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, inhibidores similares de la proteína tirosina fosfatasas (PTPasas), compuestos miméticos de molécula no pequeña antidiabética e inhibidores de glutamina-fructosa-6 fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen en una producción desregulada de glucosa hepática, inhibidores similares de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); inhibidores de vaciamiento gástrico; insulina; inhibidores de la GSK-3; agonistas del receptor de retinoides X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas de desacoplamiento (UCPs); agonistas PPAR γ de tipo no glitazona; agonistas duales de PPAR α /PPAR γ ; compuestos que contienen vanadio antidiabético; hormonas incretinas, similares a glucagon péptido-1 (GLP-1) y los agonistas de GLP-1; antagonistas del receptor imidazolina de células beta; miglitol; antagonistas α 2-adrenérgicos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 45
 50

El término "agente reductor de la obesidad" incluye inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistat) y supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina y la fentermina).

El término "bloqueador del receptor de aldosterona" incluye espironolactona y eplerenona.

El término "bloqueador del receptor de la endotelina" incluye bosentan.

- 5 El término "inhibidor de la CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos desde HDL hasta LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de CETP se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343). Ejemplos incluyen compuestos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343 y Patente de los Estados Unidos No. 6.197.786 (por ejemplo, etil éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5- bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,723,752 (por ejemplo, 2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos divulgados en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 10/807,838; derivados de polipéptidos divulgados en la Patente de Estados Unidos No. 5,512,548; derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol divulgados en J. Antibiot, 49 (8): 815-816 (1996), y Bioorg Med Chem Lett ; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de la CETP también incluyen los divulgados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

20 En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la invención provee una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados del inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un inhibidor dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, o un inhibidor de CETP.

30 En una realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I y II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

Ejemplificación de la invención:

Abreviaturas comunes:

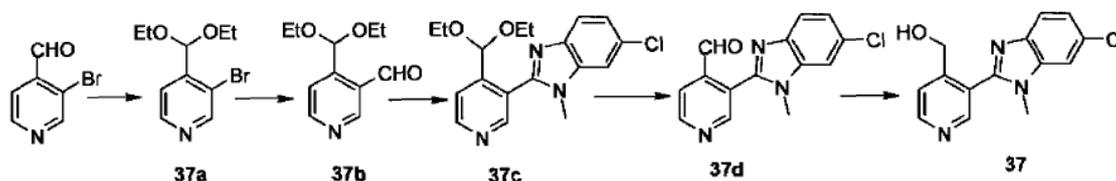
ACN	acetonitrilo
AIBN	2,2-azobisisobutironitrilo
Br	amplio
BSA	albúmina de suero bovino
Bu	butilo
cPr	ciclopropilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIEA	dietilisopropilamina
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
H	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MeOD	metanol deuterado
MS	espectrometría de masas
MW	microondas
M	multiplete

Min	minutos
mL	mililitro(s)
m/z	relación de masa a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
rac	racémica
rt o RT	temperatura ambiente
s	singlete
PdCl ₂ (dppf) .CH ₂ Cl ₂	dicloro [1,1'-ferrocenilbis(difenil-fosfina)]paladio (II) diclorometano
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
T	triplete
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida es confirmada mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 37: Síntesis de [3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-il]-metanol



15 Etapa 1: 3-Bromo-4-dietoximetil-piridina (37a)

A 3-bromoisonicotinaldehído (2.0 g, 10.75 mmol) en EtOH (25 mL) se agregó formiato de trietilo (1.753 g, 11.83 mmol) y cloruro de amonio (0.115 g, 2.150 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El producto crudo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar 3-bromo-4-dietoximetil-piridina. Esta fue tomada en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 262.0 (M + H) +

20 Etapa 2: 4-dietoximetil-piridin-3-carbaldehído (37b)

Se agregó BuLi (5.84 mL, 9.35 mmol) a una solución de 3-bromo-4-dietoximetil-piridina (2.21 g, 8.50 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C. Después de 1 h, se agregó DMF (6.58 mL, 85 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hr. Se calentó entonces a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para producir 1.4 g de 4-dietoximetil-piridin-3-carbaldehído, el cual fue tomado en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 210.1 (M + H) +

25 Etapa 3: 6-cloro-2-(4-dietoximetil-piridin-3-il)-1-metil-1H-benzoimidazol (37c)

Una solución de 5-cloro-N1-metilbenceno-1,2-diamina (383 mg, 2.446 mmol) y 4-dietoximetil-piridin-3-carbaldehído (512 mg, 2.446 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se calentó hasta 75 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel empleando acetato de heptano-etilo (1:1) para dar 6-cloro-2-(4-dietoximetil-piridin-3-il)-1-metil-1H-benzoimidazol. MS (ESI) m/z 346.0 (M + H) +

30 Etapa 4: 3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il) piridin-4-carbaldehído (37d)

Se agregó HBr (3.84 mL, 34.0 mmol) a 6-cloro-2-(4-dietoximetil-piridin-3-il)-1-metil-1 H-benzoimidazol (0.470 g, 1.359 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se detuvo con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar 3-(6-cloro-1-metil-1 H-benzimidazol-2-il)-piridin-4-carbaldehído. MS (ESI) m/z 272.0 (M + H) +

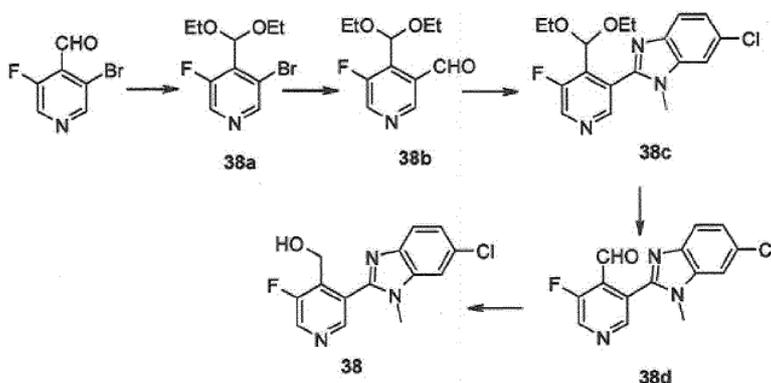
5

Etapa 5: [3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)piridin-4-il] -metanol (37)

A una solución de 3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-4-carbaldehído (50 mg, 0.184 mmol) en MeOH (4 mL) a 0 °C se agregó borohidruro de sodio (10.44 mg, 0.276 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con agua (0.5 mL) y la mezcla se concentró in vacuo. El producto crudo se tomó en MeOH (5 mL) y se purificó en HPLC usando una columna RP18 y el gradiente de NH₄OH acuoso al 0.1% en acetonitrilo para producir el producto puro [3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-4-il]-metanol como un sólido color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.76 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.79 (d, J=5.3 Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 274.0739 [(M+H)⁺ Calculado para C₁₄H₁₂ClN₃O 274.0747].

10

15 **Ejemplo 38:** [3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-fluoro-piridin-4-il]-metanol



Etapa 1: 3-Bromo-4-dietoximetil-5-fluoro-piridina (38a)

Se preparó 3-Bromo-4-dietoximetil-5-fluoro-piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37. MS (ESI) m/z 280.0 (M + H) +

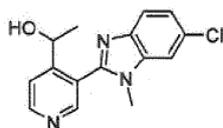
20 Etapa 2: 4-dietoximetil-5-fluoro-piridin-3-carbaldehído (38b)

Se preparó 4-Dietoximetil-5-fluoro-piridin-3-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37. MS (ESI) m/z 228.0 (M+H)⁺

Etapa 3: [3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-fluoro-piridin-4-il]-metanol (38)

25 Se preparó [3-(6-Cloro-1-metil-1 H-benzoimidazol-2-il)-5-fluoro-piridin-4-il]-metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.79 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 8.72 (d, J=1.5 Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 292.0649 [(M+H)⁺ Calculado para C₁₄H₁₁ClFN₃O 292.0653].

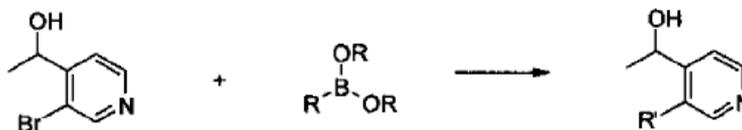
Ejemplo 39: Síntesis de 1-[3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-il]-etanol



30 A una solución de 3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piridin-4-carbaldehído (75 mg, 0.276 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C, se agregó MeMgBr 3 M en dietil éter (0.138 mL, 0.414 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 hr. La reacción se detuvo con agua (0.5 mL) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se concentró in vacuo. El producto crudo se recogió en MeOH (5 mL) y se purificó en RP-HPLC usando una columna RP18 y el gradiente de NH₄OH acuoso al 0.1% en acetonitrilo, seguido con una segunda purificación por cromatografía instantánea en

sílica gel DCM-MeOH (9: 1) para dar 1-[3-(6-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il) piridin-4-il] -etanol. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.81 - 4.86 (m, 1 H), 7.38 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.79 (d, J=5.3 Hz, 1 H); HRMS: (ESI) m/z 288.0894 [(M+H) $^+$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ 288.0904].

5 Procedimiento general para el ejemplo 43-53.



10 A una solución de 1- (3-bromo-piridin-4-il) etanol (1 eq) en DMF (600 μL) se agregaron Na_2CO_3 (2 eq) y ácido borónico (1.1 eq). A la mezcla agitada, se agregó complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.02 eq). La reacción se llevó a cabo bajo calentamiento por microondas en recipiente sellado a 150 $^\circ\text{C}$ durante 20 minutos usando un Biotage InitiatorTM (preagitación: 10s, nivel de absorción: alto). Al término de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el catalizador de Pd se separó por filtración y se eliminó el solvente. El producto crudo obtenido se purificó por LC-MS preparativa (solvente 1: agua con 0.1% de TFA, solvente 2: metanol/acetonitrilo 4:1 con 0.1% de TFA).

Se identificaron productos aislados mediante LC-MS y RMN.

15 Procedimientos de purificación

LC-MS preparativa (sistema C): sistema de HPLC Waters 2525 con detección de MS Micromass ZQ (equilibrio: 95% de agua - 5% de metanol/acetonitrilo 4:1, conteniendo ambos 0.1% de TFA usando una rata de flujo de 15 ml/min). Elución de un minuto con 10% de solvente 2, seguido por gradiente lineal de cinco minutos de 10% a 50% de solvente 2, seguido por elución de un minuto con 50% de solvente 2, seguido por gradiente lineal de seis segundos de 50% a 100% de solvente 2, seguido por elución de dos minutos con 100% de solvente 2, utilizando una rata de flujo de 60 ml/min en una columna Waters SunfireTM prep C18 30 x 150 mm, 5 μm . Los productos deseados se recolectaron en fracciones múltiples, con base en la masa y la detección UV.

25 LC-MS preparativa (sistema D): sistema de HPLC Waters 2525 con detección de MS Micromass ZQ (equilibrio: 95% de agua - 5% de metanol/acetonitrilo 4:1, conteniendo ambos 0.1% de TFA usando una rata de flujo de 15 ml/min). Elución de un minuto con gradiente lineal de 10% a 20% de solvente 2, seguido por gradiente lineal de cinco minutos de 20% a 60% de solvente 2, seguido por elución de un minuto con 60% de solvente 2, seguido por gradiente lineal de seis segundos de 60% a 100% de solvente 2, seguido por elución de dos minutos con 100% de solvente 2, utilizando una rata de flujo de 60 ml/min en una columna Waters SunfireTM prep C-18 30 x 150 mm, 5 μm . Los productos deseados se recolectaron en fracciones múltiples, con base en la masa y la detección UV.

30 Procedimientos analíticos

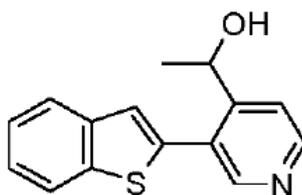
LC-MS Analítica (sistema 1): Waters Acquity UPLC, tiempo de ejecución: 6.00 min, columna Acquity 2.1 x 50 mm HSS T3 1.8 μm . Solvente A: agua + acetato de amonio 3 mM + ácido fórmico al 0.05% (de 98% a 2%), Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% (de 2% a 98%).

35 LC-MS analítica (sistema 2): columna Waters XBridge C18 3 x 30 mm, 2.5 μm , tiempo de ejecución: 3 min, Solvente A: agua + acetonitrilo al 5% + ácido fórmico al 0.5%-1% (de 99% a 5 $^\circ\text{C}$), Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.5%-1% (de 1% a 95%).

^1H RMN (sistema 3): 500Mhz Bruker Avance DRX, experimentos en d-DMSO

^1H RMN (sistema 4): 400Mhz Bruker Avance DRX, experimentos en d-DMSO

Ejemplo 51: 1-(3-Benzo[b]tiofen-2-il-piridin-4-il)-etanol

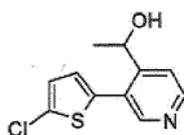


51

De acuerdo con el Procedimiento General, a una solución de 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol (20 mg, 99 μ mol, 1 eq) en DMF (600 μ l) se agregaron Na_2CO_3 (21 mg, 198 μ mol, 2 eq) y ácido 3-benzo[b]tiofenborónico (22,4 mg, 109 μ mol, 1,1 eq). A la mezcla agitada, se agregó complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ complejo (1.6 mg, 2 μ mol, 0.02 eq).

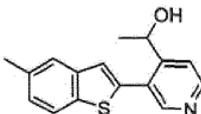
- 5 La reacción se lleva a cabo bajo calentamiento por microondas en recipiente sellado a 150 °C durante 20 minutos usando un Biotage Initiator™ (preagitación: 10s, nivel de absorción: alto). Al término de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el catalizador de Pd se separó por filtración y se eliminó el solvente. El producto crudo obtenido se purificó por LC-MS preparativa (sistema C) y se liofilizó para dar 1-(3-benzo [b]tiofen-2-il-piridin-4-il) etanol (10 mg, > 95% de pureza, rendimiento: 40%).
- 10 El producto aislado se identificó por LC-MS (sistema 1) y RMN (sistema 3): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256$, tiempo de retención = 1.86 min, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 (d, $J=6.41$ Hz, 3 H) 5.10 (q, $J=6.41$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, $J=7.41$, 7.41, 7.31, 7.10, 1.30 Hz, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=5.34$ Hz, 1 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=5.34$ Hz, 1 H).

Ejemplo 52: 1-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-piridin-4-il]-etanol



52

- 15 De acuerdo con el Procedimiento General, a una solución de 1-(3-bromo-piridin-4-il) -etanol (20 mg, 99 μ mol, 1 eq) en DMF (600 μ l) se agregaron Na_2CO_3 (21 mg, 198 μ mol, 2 eq) y ácido 5- clorotiofeno-2-borónico (22.4 mg, 109 μ mol, 1.1 eq). A la mezcla agitada, se agregó complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.6 mg, 2 μ mol, 0.02eq).
- 20 La reacción se llevó a cabo bajo calentamiento por microondas en recipiente sellado a 150 °C durante 20 minutos usando un Biotage Initiator™ (preagitación: 10s, nivel de absorción: alto). Al término de la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el catalizador de Pd se separó por filtración y se eliminó el solvente. El producto crudo obtenido se purificó por LC-MS preparativa (sistema C) y se liofilizó para dar 1-[3-(5-cloro-tiofen-2-il)-piridin-4-il]-etanol (3.3 mg, > 95 % de pureza, rendimiento: 14%). El producto aislado se identificó mediante LC-MS (sistema 2): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 240$, tiempo de retención = 1.38 min.
- 25 **Ejemplo 53:** 1-[3-(5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-4-il] -etanol



53

- De acuerdo con el Procedimiento General, a una solución de 1-(3-bromo-piridin-4-il) -etanol (20 mg, 99 μ mol, 1 eq) en DMF (600 μ l) se agregaron Na_2CO_3 (21 mg, 198 μ mol, 2 eq) y ácido 5-metil benzo[b]tiofeno-2-borónico (22.4 mg, 109 μ mol, 1.1 eq). A la mezcla agitada, se agregó complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.6 mg, 2 μ mol, 0.02 eq).
- 30 La reacción se lleva a cabo bajo calentamiento por microondas en recipiente sellado a 150 °C durante 20 minutos usando un Biotage Initiator™ (preagitación: 10s, nivel de absorción: alto). Al término de la reacción, la mezcla se

dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el catalizador de Pd se separó por filtración y se eliminó el solvente. El producto crudo obtenido se purificó por LC-MS preparativa (sistema D) y se liofilizó para dar 1-[3-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-piridin-4-il]-etanol (3.5 mg, > 95% de pureza, rendimiento: 13%).

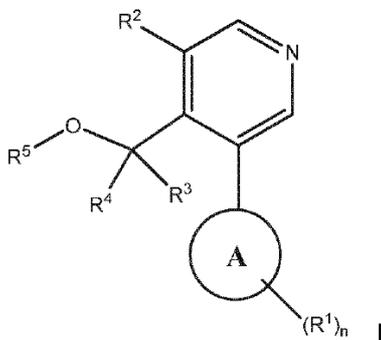
5 El producto aislado se identificó por LC-MS (sistema 1) y RMN (sistema 4): $[M+H]^+ = 270$, tiempo de retención = 2.16 min, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 5.07 (q, $J=6.36$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 2 H) 7.87 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H).

Se puede observar que los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de la actividad de la aldosterona sintasa y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones mediadas por la aldosterona sintasa tales como los trastornos metabólicos divulgados aquí.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en donde:

5 A es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, azaindolilo, quinolinilo, benzotienilo, benzoxazolilo, tienilo y benzotiazolilo;

10 R¹ para cada presencia, es independientemente halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, C₁₋₆-alcoxi, S-C₁₋₆-alquilo, -SC₆₋₁₀-arilo, C₆₋₁₀-arilo, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₆-alquiloxi, heteroarilo, heterociclilo, C₆₋₁₀ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, ciano, NR^aR^b, nitro, C(O)-C₁₋₆-alquilo, C(O)O-C₁₋₆-alquilo, C(O)O-C₆₋₁₀arilo, C(O)O-heteroarilo, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)-C₁₋₆-alquilo, NR^aC(O)-C₆₋₁₀-arilo, NR^aC(O)-heteroarilo, NR^a-heterociclilo, carboxi, sulfonilo, sulfamoilo o sulfonamido, en el que cada alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, hidroxilo, halo-C₁₋₆-alquilo, C₆₋₁₀-arilo, heteroarilo, C₆₋₁₀-ariloxi y C₃₋₇cicloalquilo;

15 R^a y R^b para cada presencia, son independientemente H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, C₆₋₁₀-arilo, heterociclilo, heteroarilo o R^a y R^b al que están unidos al mismo nitrógeno, pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros

R² es H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halo-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇-cicloalquilo, ciano, o halógeno;

20 R³ y R⁴ son independientemente H, C₁₋₆-alquilo o C₃₋₇cicloalquilo; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alcoxi, halógeno, hidroxilo, o R³ y R⁴ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros o un cicloalquilo de 3 a 7 miembros; y

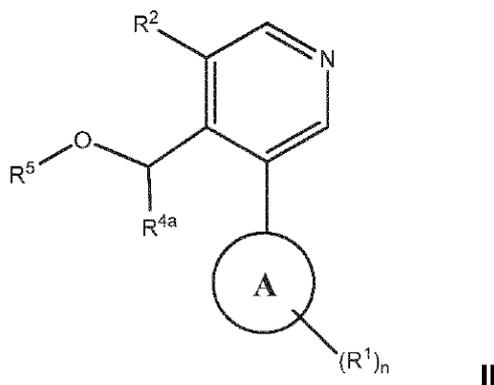
cuando A es benzotiazolilo entonces uno de R³, R⁴ es diferente de H;

R⁵ es H o C₁₋₆-alquilo; o R⁵ y R³ o R⁵ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros; o R⁵ y R² forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de anillo saturado de 5 a 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido con oxo;

25 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula II:



en donde:

5 R^1 para cada presencia, es independientemente halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{3-7} -cicloalquilo, C_{1-6} -alcoxi, S- C_{1-6} -alquilo, - SC_{6-10} -arilo, C_{6-10} -arilo, C_{6-10} -aril- C_{1-6} -alquiloxi, heteroarilo, heterociclilo, C_{6-10} ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, ciano, NR^aR^b , nitro, C(O)- C_{1-6} -alquilo, C(O)O- C_{1-6} -alquilo, C(O)O- C_{6-10} arilo, C(O)O-heteroarilo, C(O) NR^aR^b , $NR^aC(O)$ - C_{1-6} -alquilo, $NR^aC(O)$ - C_{6-10} -arilo, $NR^aC(O)$ -heteroarilo, NR^a -heterociclilo, carboxi, sulfonilo, sulfamoilo o sulfonamido, en el que cada alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, hidroxilo, halo- C_{1-6} -alquilo, C_{6-10} -arilo, heteroarilo, C_{6-10} -ariloxi o C_{3-7} cicloalquilo;

10 R^a y R^b para cada presencia, son independientemente H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-7} -cicloalquilo, C_{6-10} -arilo, heterociclilo, heteroarilo o R^a y R^b los cuales están unidos al mismo nitrógeno, pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros;

R^2 es H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, halo- C_{1-6} -alquilo o halógeno;

R^{4a} es C_{1-6} -alquilo o C_{3-7} cicloalquilo; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, hidroxilo;

15 R^5 es H o C_{1-6} -alquilo; o R^5 y R^{4a} forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^2 es H o halo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^4 o R^{4a} es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde n es 1 o 2 y cada R^1 es independientemente halo, C_{1-6} -alquilo, ciano, -S- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, halo- C_{1-6} -alquilo, halo- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, s-alquilo, di- C_{1-6} -alquilamino, C_{1-6} -alquilamino o heterociclilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

30 1-(3-Benzo[b]tiofen-2-il-piridin-4-il)-etanol;

1-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-piridin-4-il]-etanol;

1-[3-(5-Metil-benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-4-il]-etanol;

[3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-il]-metanol;

[3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-fluoro-piridin-4-il]-metanol; y

1-[3-(6-Cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-il]-etanol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

9. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de un inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un inhibidor dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina, un antagonista de la endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente de reducción de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, o un inhibidor de CETP.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la aldosterona sintasa, en donde el trastorno o enfermedad es seleccionado de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, fallo renal, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, remodelación después de hipertensión y/o disfunción endotelial, fibrosis después de hipertensión y/o disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, dolores de cabeza por migraña, fallo del corazón tales como fallo cardíaco congestivo, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, fallo cardíaco diastólico, llenado diastólico alterado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis del miocardio y vascular, elasticidad arterial alterada, lesiones necróticas de miocardio, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, espesante endotelial, o
30 necrosis fibrinoide de las arterias coronarias.