(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 352 092**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07728050 .1**
(96) Fecha de presentación : **12.04.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2004657**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

(54) Título: **Derivados de imidazol condensados como inhibidores de aldosterona sintasa.**

(30) Prioridad: **12.04.2006 CH 61706/06**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2011

(73) Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

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

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INHIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASA

DESCRIPCIÓN

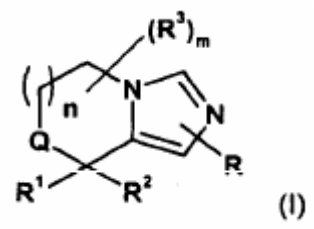
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos heterocíclicos novedosos, procesos para preparar los compuestos, productos farmacéuticos que los contienen, y su uso como ingredientes farmacéuticos activos, especialmente como inhibidores de aldosterona sintasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La WO 2005/118581 A1 y en parte la WO 2005/118557 A1 describen derivados de tetrahidro-imidazo [1,5-a] piridin como inhibidores de aldosterona sintasa.

La presente invención primero se relaciona con compuestos de la fórmula general



(I)

en los que

R es deuterio, halógeno, o hidrógeno;

R^1 es aril-alquilo C_0-C_4 o heterociclil-alquilo C_0-C_4, cuyos radicales se pueden sustituir por 1-4 alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri- alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^2 es

a) deuterio, halógeno, hidroxi, ciano o hidrógeno; o

b) alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_4- alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_4, aril - alquilo C_0-C_4, carboxi- alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclil- alquilo C_0-C_4, cuyos radicales se pueden sustituir por 1-4 alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^3 es alquilo C_1-C_8;

Q es oxígeno o azufre;

M es un número 0, 1 o 2;

n es un número 0, 1 o 2; y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos

donde

R^1 no es alquilo C_1-C_8- arilo sustituido si R^2 es hidrógeno.

El término arilo representa un hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico que cumple con la regla de Hückel que generalmente comprende 6-14, preferiblemente 6-10, átomos de carbono y es por ejemplo fenilo, naftilo, por ejemplo 1- o 2-naftilo o antracenilo. Se prefiere el arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, en particular fenilo o 1- o 2-naftilo. Los radicales fijos pueden ser no sustituidos o

sustituidos una o más veces, por ejemplo una vez o dos veces, en cuyo caso el sustituyente puede estar en cualquier posición, por ejemplo en la posición o, m y p del radical fenilo o en la posición 3 o 4 del radical 1- o 2-naftilo, y también puede haber una pluralidad de sustituyentes idénticos o diferentes presentes. Ejemplos de sustituyentes en los radicales arilo o los radicales fenilo o naftilo preferidos son: alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo.

Aril- alquilo C_0-C_4 es por ejemplo fenilo, naftilo o bencilo.

El término heterociclilo representa un sistema de anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a 8 miembros, particular y preferiblemente de 5 miembros, un sistema de anillo bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 7 a 12 miembros, particular y preferiblemente de 9 a 10 miembros y también un sistema de anillo tricíclico parcialmente saturado o insaturado, de 9 a 12 miembros que comprende un átomo N, O o S en por lo menos uno de los anillos, es posible para un átomo de N, O o S adicional estar presente en un anillo. Dichos radicales pueden ser no sustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo una vez o dos veces, y también puede haber una pluralidad de sustituyentes idénticos o diferentes presentes. Ejemplos de sustituyentes en los radicales heterociclilo son: alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo.

Heterociclilo saturado- alquilo C_0-C_4 es por ejemplo azepanilo, azetidinilo, aziridinilo, 3,4-dihidroxi -pirrolidinilo, 2,6- dimetilmorfolinilo, 3,5- dimetilmorfolinilo, dioxanilo, [1,4] dioxepanilo, dioxolanilo, 4,4- dioxotiomorfolinilo, ditianilo, ditiolanilo, 2- hidroximetilpirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3- hidroxipirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metilpiperidinilo, 1-metil-pirrolidinilo, morfolinilo, oxatianilo, oxepanilo, 2-oxo- azepanilo, 2-oxo- imidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo- piperidinilo, 4-oxo- piperidinilo, 2-oxo- pirrolidinilo, 2-oxo- tetrahidro-pirimidinilo, 4-oxo- tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo o tiomorfolinilo.

El heterociclilo bicíclico- alquilo C_0-C_4 parcialmente saturado es por ejemplo 3,4- dihidro-2H-benzo [1,4] oxazinilo, 4,5,6,7- tetrahidrobenzofuranoilo o 4,5,6,7- tetrahidrobenzotiazolilo.

El heterociclilo bicíclico- alquilo C_0-C_4 insaturado es por ejemplo benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzo [d] isotiazolilo, benzo [d] isoxazolilo, benzo [b] tiofenilo, quinolinilo, imidazo [1,5-a] piridinilo, indazolilo, indolilo o isoquinolinilo.

El heterociclilo monocíclico - alquilo C_0-C_4 insaturado es por ejemplo imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo o tiofenilo.

El alquenilo C_2-C_8 es por ejemplo etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, butenilo secundario, butenilo terciario, o un grupo pentenilo, hexenilo o heptenilo.

El alquinilo C_2-C_8 es por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, o un grupo pentinilo, hexinilo o heptinilo.

El alcoxi C_1-C_8 es por ejemplo alcoxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario o pentoxi, pero también puede ser un grupo hexoxi o heptoxi.

El alcoxicarbonilo C_1-C_8 es preferiblemente alcoxicarbonilo C_1-C_4 tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, butoxicarbonilo secundario o butoxicarbonilo terciario.

El alcoxicarbonilo C_1-C_4- alquilo C_1-C_4 es por ejemplo metoxicarbonilmetilo o etoxicarbonilmetilo, 2- metoxicarboniletilo o 2- etoxicarboniletilo, 3- metoxicarbonilpropilo o 3-etoxicarbonilpropilo o 4- etoxicarbonilbutilo.

El alquilo C_1-C_8 puede ser de cadena recta o de cadena ramificada y/o puenteado y es por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un grupo pentilo, hexilo o heptilo.

El alquilcarbonilo C_0-C_8 o preferiblemente alquilcarbonilo C_0-C_4 es por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundario o butilcarbonilo terciario.

El carboxi- alquilo C_1-C_4 es por ejemplo carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- o 3-carboxipropilo, 2- carboxi-2-metilpropilo, 2- carboxi-2-etilbutilo, o 4- carboxibutilo, en particular-carboximetilo.

El cicloalquilo C_3-C_8 es preferiblemente cicloalquilo de 3-, 5- o 6- miembros, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El halógeno es por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos de compuestos mencionados adelante no se deben considerar cerrados; por el contrario, las partes de estos grupos de compuestos se pueden reemplazar por otro o por la definición dada anteriormente, u omitir, en una forma significativa, por ejemplo para reemplazar generalmente mediante más definiciones específicas. Las definiciones mencionadas aplican dentro del alcance de los principios químicos generales tales como, por ejemplo, las valencias usuales de los átomos.

R es preferiblemente deuterio o hidrógeno.

R^1 es preferiblemente arilo, muy particular y preferiblemente fenilo mono-, di- o tri-sustituido o naftilo mono-, di- o tri-sustituido, o heterociclilo, muy particular y preferiblemente opcionalmente benzofuranilo mono-, di- o tri-sustituido, benzo [b] tiofenilo, benzoimidazolilo, benzo [d] isotiazolilo, benzo [d] isoxazolilo, benzo [b] tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo.

R^2 es preferiblemente alcoxi C_1-C_8, hidroxi, alquilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido-alquilo C_0-C_4, deuterio, halógeno, ciano o hidrógeno.

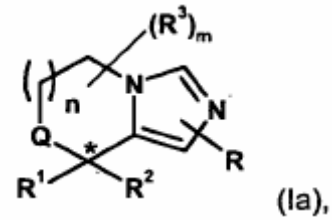
R^3 es preferiblemente alquilo C_1-C_4.

n es preferiblemente un número 0 o 1. n es particular y preferiblemente el número 1.

Los sustituyentes preferidos para el arilo o heterociclilo son alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_1-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, nitro, óxido, trifluorometilo, trifluorometoxi o trimetilsilanilo. Muy particularmente los sustituyentes preferidos para el arilo o heterociclilo son acetilo, bromo, cloro, ciano, flúor, metanosulfonilo, metoxi, nitro, oxazolilo, óxido, fenilo opcionalmente sustituido, tetrazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido o tiofenilo opcionalmente sustituido.

Se prefiere de forma similar que el R^1 sea un sustituyente heterocíclico insaturado mono-, di - o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi y trifluorometilo.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos de la fórmula general (Ia) y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos,



(Ia),

en los que R, R^1, R^2, R^3, Q, m y n tienen los significados indicados anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), y donde las preferencias anteriores se aplican de forma análoga.

* designa un átomo de carbono asimétrico.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que poseen por lo menos un átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, o racematos. Los compuestos que tienen un segundo átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, o compuestos meso. La invención abarca todas estas formas. Las mezclas de enantiómeros, racematos, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, o mezclas de racematos diastereoméricos se pueden fraccionar mediante métodos convencionales, tales como mediante resolución de racemato, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, HPLC y similares.

Los compuestos de la fórmula (Ia) tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, que se etiqueta "*". Un compuesto de la fórmula (Ia) se debe entender como un compuesto que tiene una configuración específica alrededor del átomo de carbono asimétrico designado. Si se utiliza un método de síntesis que lleva a compuestos racémicos, la resolución del racemato se lleva a cabo de acuerdo con métodos convencionales, tales como a través de una columna HPLC quiral. Los compuestos de la fórmula (Ia) como se describe en la presente invención exhiben una aldosterona sintasa pronunciada y/o actividad inhibidora de 11-β- hidroxilasa y una baja actividad inhibidora de aromatasa. La actividad inhibidora de aromatasa mencionada anteriormente puede, según el trabajador experto y bien consciente y como se describe adelante, ser determinada de manera confortable utilizando el equipo comercial de inhibición de la enzima Cyp19, preferiblemente el equipo de inhibición de alto rendimiento Cyp19/metoxi-4-trifluorometil-coumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) como se describe adelante. En el equipo de inhibición mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula (Ia) tienen una actividad que es por lo menos 10 veces menor preferiblemente 20 veces menor, pero más preferiblemente 40 veces menor que los compuestos de la fórmula (Ia) con la configuración opuesta alrededor del átomo de carbono asimétrico etiquetado "*". Una actividad inhibidora inferior corresponde a un valor IC_{50} mayor.

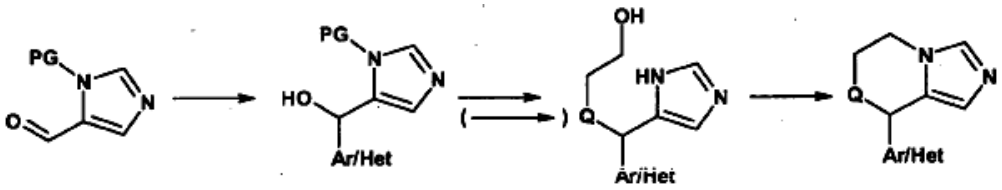
Inhibición de CYP19:

Número de ejemplo	valor IC_{50} [nM]
24	2769.0
antípoda de 24	7.1

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Las sales de los compuestos que

contienen grupos que forman sal son, en particular, sales de adición ácida, sales con bases o bien, si es apropiado, si dos o más grupos que forman sal están presentes, son sales mezcladas o sales internas.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) se pueden preparar en una forma análoga a los procesos de preparación descritos per se en la bibliografía por la JP63145286 (Esquema).



Los detalles de las variantes de preparación específicas se pueden encontrar en los ejemplos.

También se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en forma ópticamente pura. La separación en antípodas es posible mediante métodos conocidos per se, ya sea, preferiblemente, en una etapa temprana en la síntesis, mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido (+)- o (-)- mandélico y la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccional, o, preferiblemente, en una fase bastante tardía, mediante derivación con un componente auxiliar quiral, tal como, por ejemplo, cloruro de (+)- o (-) - camfanilo y la separación de los productos diastereoméricos mediante cromatografía y/o cristalización y posterior división del enlace al auxiliar quiral. Las sales diastereoméricas puras y derivados se pueden analizar para determinar la configuración absoluta del compuesto presente, utilizando los métodos espectroscópicos habituales, con la espectroscopía de rayos X de cristal sencilla que representa un método apropiado particularmente.

Las sales son principalmente las sales no tóxicas o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o (Ia). Se forman tales sales por ejemplo mediante los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que contienen un grupo acídico, tal como un grupo carboxilo o sulfo y son, por ejemplo, sales de los mismos con bases adecuadas, tales como sales de metales non tóxicas derivadas de los metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como sales de metales alcalinos, especialmente sales de litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sales de magnesio o calcio por ejemplo, y también sales de zinc o sales de amonio, y sales adicionalmente formadas con aminas orgánicas, tales como hidroxil- alquilaminas mono, di o tri sustituidas o no sustituida, especialmente mono-, di- o tri-alquilaminas inferiores, o con bases de amonio cuaternarias, por ejemplo metil-, etil-, dietil- o trietilamina, mono-, bis- o tris (2- hidroxil- alquilo inferior) aminas, tales como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris (hidroxilmetil) metilamina o 2- hidroxil-butilamina terciaria, N,N- di- alquilo inferior-N-(hidroxil- alquilo inferior) amina, tal como N,N- di- N- dimetil-N-(2- hidroxiletil) amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos de amonio de cuaternario, tales como hidróxido de tetrabutilamonio. Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, puede formar sales de adición ácida, con ácidos inorgánicos adecuados por ejemplo, tal como ácido hidrogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido sulfúrico con reemplazo de uno o ambos protones, ácido fosfórico con reemplazo de uno o más protones, ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico por ejemplo, o ácido pirofosfórico con reemplazo de uno o más protones, o con ácidos carboxílico, sulfónico o fosfórico orgánicos o ácidos sulfámicos N- sustituidos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroxilmaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, y también aminoácidos, tales

como los α-aminoácidos especificados anteriormente en, y también ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2- hidroxiletanosulfónico, ácido etano-1,2- disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftaleno -2-sulfónico, 2- o 3-fosfo-glicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (to form ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos acídicos, tales como ácido ascórbico. Compuestos de la fórmula (i) o (Ia) que contienen grupos acídicos y básicos también puede formar sales internas.

Se puede llevar a cabo el aislamiento y la purificación utilizando las sales farmacéuticamente inadecuadas.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) también incluyen aquellos compuestos en los que se han reemplazado uno o más átomos por sus isótopos no radioactivos, estables: por ejemplo, un átomo de hidrógeno por deuterio.

Debido a la relación cercana entre un compuesto libre y un compuesto de sal, un compuesto definido en esta invención también incluye su forma de sal, en la medida en que esto sea posible y adecuado.

La aldosterona es una hormona esteroide que se sintetiza en las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal mediante la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2). Se regula la producción y la secreción aldosterona por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina II, los iones de sodio y potasio. La función biológica primaria de aldosterona es la regulación del balance de la sal, con la aldosterona que controla la reabsorción de iones de sodio del filtrado renal y la secreción de iones de potasio en el filtrado renal. El estado de secreción de aldosterona excesiva, también denominado hiperaldosteronismo, puede llevar a presión arterial alta, hipopotasemia, alcalosis, debilidad muscular, poliuria, polidipsia, edemas, vasculitis, formación de colágeno incrementada, fibrosis y disfunción endotelial.

Los compuestos químicos descritos en esta invención inhiben la enzima aldosterona sintasa citocromo P450 (CYP11B2) y por lo tanto se pueden utilizar para tratar estados inducidos por aldosterona. Los compuestos descritos se pueden emplear para prevenir, para retardar la progresión de o tratar estados tales como hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal y - en particular - crónica, reestenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, nefropatía, infarto del miocardio, enfermedad coronaria, formación de colágeno incrementada, fibrosis, vascular y cambios en los tejidos coronarios (remodelación) secundarios a la hipertensión arterial, disfunción endotelial, y edemas secundarios a cirrosis, nefrosis e insuficiencia cardiaca congestiva.

El cortisol es una hormona esteroide que se sintetiza casi exclusivamente en las células de la zona fasciculata de la corteza suprarrenal mediante la enzima 11-β- hidroxilasa del citocromo P450 (CYP11B1). Se regula la producción del cortisol mediante ACTH. La función biológica primaria del cortisol es regular la producción y el suministro de carbohidratos para los tejidos cerebrales y otros tejidos metabólicamente activos. La secreción y producción del cortisol es una respuesta fisiológica normal al estrés y lleva a la movilización esencial de las grasas, proteínas y carbohidratos para cubrir la demanda de energía física. La liberación de cortisol excesivamente crónica describe la condición del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing puede concretarse, por una parte como resultado de la hipersíntesis del cortisol, que se puede generar mediante un tumor suprarrenal, o por otra parte como la consecuencia de la estimulación excesiva de la corteza suprarrenal por ACTH. La primera forma se refiere como el hipercotisolismo primario, la segunda forma como hipercotisolismo secundario. Una secreción de cortisol excesiva y persistente también puede acompañar una respuesta de estrés, que pueden llevar a la depresión y la supresión del sistema inmune.

Los compuestos químicos descritos en esta invención inhiben la enzima 11-β- hidroxilasa (CYP11B1) y pueden por lo tanto, debido a la inhibición de la síntesis de cortisol, se pueden emplear para prevenir, para retardar la progresión de o tratar síndrome de Cushing y también las consecuencias físicas y mentales de secreción de cortisol excesiva y persistente en estados de estrés.

La inhibición de la aldosterona sintasa (CYP11B2), así como también 11-β- hidroxilasa (Cyp11B1) y aromatasa (Cyp19) por los compuestos descritos aquí se puede medir mediante el siguiente ensayo in vitro.

La estirpe celular NCI-H295R se deriva originalmente de un carcinoma suprarrenal y se caracteriza posteriormente en la bibliografía para la secreción inducible de hormonas esteroides y la presencia de las enzimas clave necesarias para esteroidogenia. Estos incluyen Cyp11A (división de la cadena lateral del colesterol), Cyp11B1 (esteroide 11β- hidroxilasa), Cyp11B2 (aldosterona sintasa), Cyp17 (esteroide 17α- hidroxilasa y 17,20 liasa), Cyp19 (aromatasa), Cyp21B2 (esteroide 21-hidroxilasa) y 3β-HSD (hidroxiesteroide deshidrogenasa). Las células tienen las características fisiológicas de las células suprarrenales fetales humanas zonalmente no diferenciadas, con la capacidad de producir las hormonas esteroides de cada una de las tres zonas distintas fenotípicamente encontradas en la corteza suprarrenal adulta.

Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) se cultivan en medio Eagle' Ham F-12 Modificado de Dulbecco (DME/F12) que se complementa con suero Ultroser SF (Soprachem, Cergy-Saint- Christophe, Francia) así como también insulina, transferrina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosiences, Franklin Lakes, NJ, USA) y antibióticos en matraces de cultivo celular de 75 cm^2 a una temperatura de 37° C y una atmósfera humidificada de 95% de aire / 5% de CO_2. Las células se transfieren posteriormente a una placa de 24 pozos y se siembra en la presencia de medio DME/F12 que se complementa con 0.1% de albúmina de suero bovino en lugar de suero Ultroser SF. Se inicia el experimento al incubar las células durante 72 horas en medio DME/F12 complementado con 0.1% de albúmina de suero bovino y los compuestos de prueba en la presencia de agentes estimuladores de célula. Se agrega el compuesto de prueba en un rango de concentración de 0.2 nanomolar a 20 micromolar. La angiotensina-II (por ejemplo a 10 o 100 de concentración nanomolar), los iones de potasio (por ejemplo a 16 milimolar), forskolina (por ejemplo a 10 micromolar) o una combinación de dos agentes pueden servir como agentes estimuladores de células. La secreción celular de aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/estrona en el medio de cultivo celular se puede evaluar cuantitativamente con radioinmunoensayos disponibles comercialmente y anticuerpos específicos (por ejemplo Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El grado de secreción de un esteroide selectivo se utiliza como una medida de actividad de enzima, respectivamente la inhibición de enzima, en la presencia o ausencia de un compuesto de prueba. La actividad inhibidora de enzima dependiente de dosis de un compuesto se refleja en una curva de inhibición que se caracteriza por un valor IC_{50}. Los valores IC_{50} para los compuestos de prueba activos se generan por análisis de regresión lineal simple para establecer las curvas de inhibición sin ponderación de datos. La curva de inhibición se genera al ajustar una función logística de 4 parámetros a los datos brutos de las muestras utilizando el método de mínimos cuadrados. La función se describe como sigue:

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

con:

a = mínimo

b = pendiente

c= IC_{50}

d = máximo

x = concentraciones inhibidoras

Los compuestos de la presente invención muestran en las actividades inhibidoras de los sistemas de prueba in vitro descritos aquí con los valores IC_{50} para la aldosterona inhibición de síntesis que varía de 10-4 a 10-10 mol/l, y los valores IC_{50} para la inhibición de síntesis de cortisol que varía de 10-4 a 10-10 mol/l.

Adicionalmente, la actividad de inhibición de aromatasa in vitro de los compuestos de la presente invención se puede demostrar al utilizar un equipo de inhibición de enzima Cyp19 comercial. El equipo de inhibición de alto rendimiento Cyp19/metoxi- 4-trifluorometil- coumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), por ejemplo, se diseña para detectar los inhibidores potenciales de actividad catalítica Cyp19 en un formato de 96 pozos. El equipo incluye la enzima Cyp19 humana recombinante en la forma de supersomes, un sustrato P450 fluorescente, un sistema de regeneración NADPH, un amortiguador de reacción y un reactivo de detención. MFC, el sustrato fluorogénico se convierte rápidamente por los supersomes Cyp19 al producto altamente fluorescente 7- hidroxi-4-trifluorometil coumarina (7-HFC). La ejecución del ensayo en la presencia de varias concentraciones de compuestos inhibidores que varían de 0.2 nanomolar a 20 milimolar ocurre de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La curva de inhibición se genera al ajustar una función logística de 4 parámetros a los datos brutos de las muestras utilizando el método de mínimos cuadrados. La función se describe como sigue:

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

con:

a = valores de datos mínimos

b = pendiente

c= IC_{50}

d = valores de datos máximos

x = concentraciones inhibidoras

La actividad que suprime la aldosterona y la corticosterona de los compuestos descritos aquí se puede evaluar con el siguiente protocolo in vivo.

Ratas Wistar macho adultas que pesan entre 250 y 350 gramos se mantienen bajo las condiciones de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad habituales a una temperatura de 23° C ± 2° C. En el primer día del experimento, los animales reciben una inyección subcutánea de un producto ACTH de depósito en una dosis de 1.0 mg/kg de peso (SYNACTHEN-Depot, Novartis, Basel, CH) 16 horas antes de la administración de un compuesto de prueba. Los estudios pilotos muestran que esta dosis de ACTH incrementan significativamente los niveles de aldosterona y corticosterona en plasma de 5 a 20 veces durante un periodo de por lo menos 18 horas. Un método alternativo para estimular la secreción de aldosterona consiste en someter ratas a una dieta baja en sal durante 48 horas y aplicar la furosemida diurética a 10 mg/kg mediante administración subcutánea o intraperitoneal 16 horas, respectivamente 2 horas antes del inicio del experimento. En el segundo día del experimento, los animales se dividen en grupos de prueba de 5 animales y se someten a un primer sangrado 1 hora antes de la administración del compuesto de prueba. Posteriormente, y 16 horas después de la inyección del producto ACTH, los animales reciben ya sea vehículo o compuesto de prueba disuelto

en el vehículo en un rango de dosis variable de 0.02 a 20 mg/kg mediante alimentación oral forzada. Los animales se hacen sangrar dos veces más de la vena subclavia bajo anestesia con isoflurano 2 y 6 horas después de dosificación. La sangre se recolecta en tubos tratados con heparina. Se obtienen las muestras de plasma mediante centrifugación y se almacenan a -20° C. Un método alternativo para hacer sangrar a los animales dependientemente del tiempo consiste en utilizar animales que tienen cateterizada crónicamente la carótida lo que permite el muestreo periódico de hasta 0.2 ml de sangre utilizando un AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suecia). El muestreo de sangre con el AccuSampler puede ocurrir 1 hora antes de la administración de un compuesto de prueba y 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas después. Las muestras de sangre se anticoagulan con heparina y se centrifugan. Las concentraciones de aldosterona y corticosterona de las muestras de plasma se pueden determinar con un radioinmunoensayo como se describió anteriormente para los sistemas de prueba in vitro.

La supresión selectiva de los niveles de esteroide en plasma como por ejemplo aldosterona en comparación con corticosterona puede servir como una medida para la actividad inhibidora de enzima farmacodinámica y biodisponible in vivo de los compuestos descritos aquí. La evaluación de los datos puede ocurrir en relación con la aplicación del vehículo o cuantitativamente mediante la determinación del área bajo la curva (AUC).

Ejemplos de supresión de los niveles de aldosterona y corticosterona:

Compuesto de Ejemplo	**Dosis (mg/kg p.o.)**	**Niveles de aldosterona (% de cambio [+] en 2 h)**	**Niveles de corticosterona (% de cambio [+] en 2 h)**
2	4	-56	-22
4	4	-19	-10
18	4	-33	4
19	4	-65	1.7

[+] Los cambios resultantes en los niveles de aldosterona, respectivamente corticosterona luego de administración oral de un compuesto de prueba se expresan como porcentaje (%) de cambio que se define por la relación de [(nivel de esteroide en plasma 2 horas después de administración del compuesto) - (nivel de esteroide en plasma 1 hora antes de administración del compuesto)] dividido por (nivel de esteroide en plasma 1 hora antes de administración del compuesto).

Con el fin de alcanzar los efectos deseados en un paciente a ser tratado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente o enteralmente, tal como, por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, rectalmente, subcutáneamente o de otro modo mediante inyección directa de la sustancia activa localmente en tejidos o tumores. El término paciente abarca especies de sangre caliente y mamíferos tales como, por ejemplo, humanos, primates, bovinos, perros, gatos, caballos, ovejas, ratones, ratas y cerdos. Los compuestos se pueden administrar como producto farmacéutico o se pueden incorporar en un dispositivo de administración que asegura la liberación sostenida del compuesto. La cantidad de sustancia a ser administrada puede variar en un amplio rango y representar todas las dosis efectivas. Dependiendo del paciente a ser tratado o la afección a ser tratada y modo de administración, la dosis de la sustancia efectiva cada día puede estar entre aproximadamente 0.005 y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, pero está preferiblemente entre aproximadamente 0.05 y 5 miligramos por kilogramo de peso corporal cada día.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en formas farmacéuticas sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, como cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. La dosis de una forma farmacéutica sólida puede ser una cápsula de gelatina dura usual que se puede rellenar con

ingredientes activos tales como lubricantes y rellenos, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa y almidón de maíz. Otra forma de administración se puede representar al formar comprimidos de la sustancia activa de la presente invención. La formación de comprimidos puede tener lugar con excipientes que forman comprimidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón de maíz, combinados con aglutinantes de goma acacia, almidón de maíz o gelatina, desintegrantes tales como almidón de papa o povidona reticulada (PVPP) y lubricantes tales como ácido esteárico o estearato de magnesio.

Ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos etc.

Ejemplos de excipientes adecuados para producir soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.

Para la administración rectal, los compuestos se pueden formular en formas farmacéuticas sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, supositorios. Ejemplos de excipientes adecuados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos etc.

Para administración parenteral, los compuestos se pueden formular como dosificación inyectable del ingrediente activo en un líquido o suspensión. Las preparaciones usualmente comprenden un disolvente estéril fisiológicamente tolerado que puede comprender una emulsión agua en aceite, con o sin tensoactivo, y otros excipientes farmacéuticamente activos. Los aceites que pueden ser útiles para tales preparaciones son parafinas y triglicéridos de origen vegetal, animal o sintético, tal como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soya y aceite mineral. Las soluciones inyectables generalmente comprenden portadores líquidos tales como, preferiblemente, agua, solución salina, dextrosa o soluciones de azúcar relacionadas, etanol y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol.

Las sustancias se pueden administrar como sistema de parche transdérmico, como la inyección del depósito o implante si la formulación hace posible el suministro sostenido del ingrediente activo. La sustancia activa se puede comprimir como gránulos o para reducir cilindros y ser administrada subcutáneamente o intramuscularmente como inyección de depósito o implante.

Los productos farmacéuticos pueden en adición también comprender conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizadores, agentes de humectación, emulsificantes, edulcolorantes, colorantes, agentes aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Ellos también pueden comprender otras sustancias muy valiosas terapéuticamente.

Los compuestos de la invención descritos aquí permiten los siguientes métodos de uso:

- como combinación terapéutica en la forma de un producto o de un equipo que se compone de componentes individuales que consisten de un compuesto descrito aquí, en forma libre o como sal farmacéuticamente aceptable, y por lo menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto que reduce la presión sanguínea, un inotrópico, un antidiabético, un efecto que reduce la obesidad o un efecto que reduce los lípidos, que se puede utilizar ya sea de forma simultánea o secuencial. El producto o el equipo pueden comprender instrucciones para uso.
- como método para uso combinado, tal como, por ejemplo, en sucesión simultánea o secuencial, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y de un segundo ingrediente activo con efecto que reduce la presión sanguínea, inotrópico, antidiabético, que reduce la obesidad o que reduce los lípidos.

Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en combinación con

(i) uno o más ingredientes activos que reducen la presión sanguínea, tales como por ejemplo:

- inhibidores de renina tales como aliskiren;
- bloqueadores del receptor de angiotensina II tales como candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan etc.;
- inhibidores ACE tales como quinaprilo, ramiprilo, trandolaprilo, lisinoprilo, captopril, enalapril etc.;
- antagonistas de calcio tales como nifedipina, nicardipina, verapamilo, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, galopamilo etc.;
- diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clorthalidona, etc.;
- bloqueadores del receptor de aldosterona tales como espironolactona, eplerenona;
- bloqueadores del receptor de endotelina tales como bosentan;
- inhibidores de fosfodiesterasa tales como amrinona, sildenafilo;
- vasodilatadores directos tales como dihidralazina, minoxidilo, pinacidilo, diazóxido, nitroprusida, flosequinan etc.;
- bloqueadores α- y β- receptor tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, doxazosin, terazosin, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.;
- inhibidores de endopeptidadasa neutral (NEP);
- simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina

(ii) uno o más agentes que tienen actividad ionotrópica, tal como por ejemplo:

- glucósidos cardiacos tales como digoxin;
- estimuladores del β-receptor tales como dobutamina;
- hormona tiroides tal como tiroxina

(iii) uno o más agentes que tienen actividad antidiabética, tales como por ejemplo:

- insulinas tales como insulina aspartf, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina y adicionalmente derivados de insulina de larga, media y rápida duración y combinaciones
- sensibilizadores de insulina tales como rosiglitazona, pioglitazona;
- sulfonilureas tales como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburida etc.;
- biguanidas tales como metformin;
- inhibidores de glucosidasa tales como acarbosa, miglitol;
- meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida;

(iv) uno o más ingredientes que reducen la obesidad, tales como por ejemplo:

- inhibidores de lipasa tales como orlistat;
- supresores del apetito tales como sibutramina, fentermina;

(v) uno o más ingredientes que reducen lípidos, tales como, por ejemplo,

- inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina etc.;

- derivados de fibrato tales como fenofibrato, gemfibrozilo etc.;
- ingredientes activos que se unen a ácido biliar tales como colestipol, colestiramina, colesevelam;
- inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimibe;
- ácido nicotínico tal como niacina

y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de presión arterial alta, falla cardiaca o trastornos vasculares asociados con diabetes y trastornos renales, tales como falla renal aguda o crónica, en humanos y animales. Se pueden utilizar tales combinaciones de forma separada o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

Los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar adicionalmente en combinación con

(i) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona en plasma (PAC, concentración de aldosterona en plasma)

(ii) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de renina en plasma (PRC, concentración de renina en plasma)

(iii) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa de la actividad de renina en plasma (PRA, actividad de renina en plasma)

(iv) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona/ renina en plasma (ARC, concentración de aldosterona renina)

(v) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa de la actividad de aldosterona/ renina en plasma (ARR, relación de actividad de aldosterona a renina)

(vi) un sistema de prueba diagnóstico que permite la determinación cuantitativa del nivel de cortisol en plasma (PCC, concentración de cortisol en plasma)

Se pueden utilizar tales combinaciones de terapia- diiagnóstico de forma separada o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se establecen en gados Celsius, las presiones en mbar. A menos que se mencione de otra forma, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La abreviatura “Rf = xx (A)” significa por ejemplo que el Rf se encuentra en el sistema disolvente A por tener el valor xx. La proporción de disolventes con otros siempre se establece en fracciones por volumen. Los nombres químicos de los productos finales se generan con la ayuda del AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática).

Grandiente HPLC en Hypersil BDS C-18 (5 µm); columna: 4 x 125 mm:

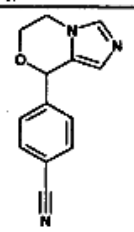
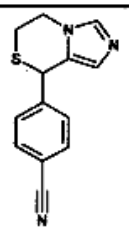
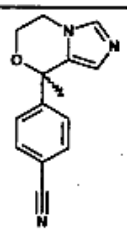
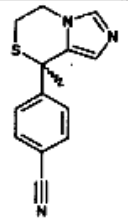
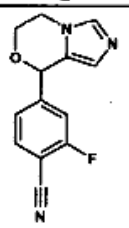
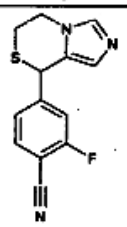
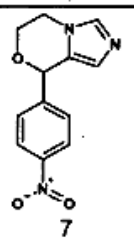
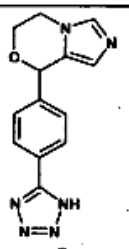
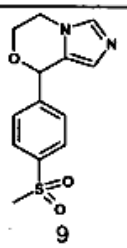
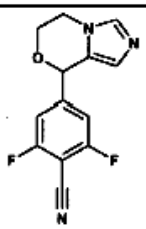
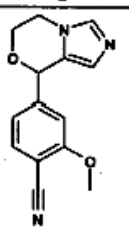
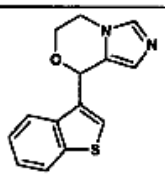
90% de agua */10% de acetonitrilo * a 0% de agua */100% de acetonitrilo * en 5 minutos + 2.5 minutos (1.5 ml/min)

Las abreviaturas utilizadas son como sigue:

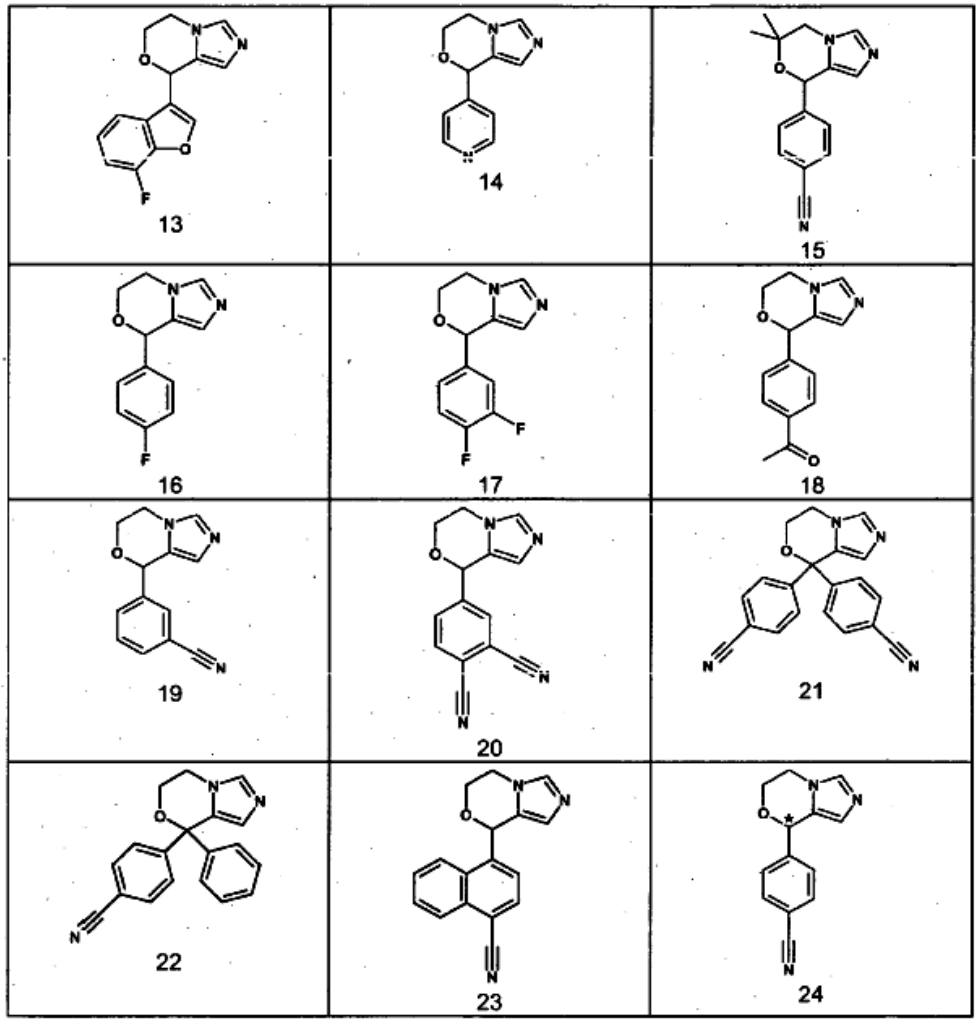
Rf relación de la distancia recorrida por una sustancia con la distancia del eluyente desde el punto de partida en cromatografía de capa delgada

Rt tiempo de retención de una sustancia en HPLC (en minutos)

p.f. punto de fusión (temperatura)

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

14



Ejemplo 1

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

Una solución de 1.20 mmol de 2- [(4-cianofenil)- (3H-imidazol-4-il) metoxi] etil metanosulfonato en 10 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.14 (diclorometano-amoniaco 2 M en etanol 95:5); Rt = 4.29.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

a) 2- [(4-Cianofenil)- (3H-imidazol-4-il) metoxi] etil metanosulfonato

Se agregan 1.44 mmol de diisopropiletilamina y 1.20 mmol de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 1.20 mmol de 4- [(2- hidroxietoxi)- (3H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo en 10 ml de diclorometano a 0° C. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 3 horas, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se utiliza el compuesto del título crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

b) 4- [(2- hidroxietoxi)- (3H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo

Se agregan 2.45 mmol de borohidruro de sodio a una solución de 1.63 mmol de etil [(4-cianofenil)-1-(tritil-1Himidazol- 4-il) metoxi] acetato en 10 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evapora. El residuo se

toma en diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, las fases se separan, y la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.10 (acetato de etilo-heptano 1:2); Rt = 7.39.

c) Etil [(4-cianofenil)- (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metoxi] acetato

Se agregan 5.00 mmol de 4-[hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo a una mezcla de 6.50 mmol de hidruro de sodio (60% de dispersión en parafina) en 20 ml de N,N-dimetilformamida a 0° C. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 1 hora y luego se agrega ácido bromoacético en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte en agua y se extrae con terc- butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un aceite de color ámbar a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.42 (acetato de etilo-heptano 1:2); Rt = 8.00.

d) 4-[Hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo

Una solución de 14.80 mmol de 4-yodobenzonitrilo [3058-39-7] en 20 ml de tetrahidrofurano se enfría a -30° C, y se agregan 14.80 mmol de cloruro de i-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano). La mezcla se agita a -30° C durante 60 minutos y se agrega una solución preenfriada a -30° C, de 11.84 mmol de 1-tritil-1H-imidazol -4-carbaldehído [33016-47-6] en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a -30° C durante 30 minutos, y luego se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apaga con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco a partir del residuo mediante recristalización a partir de acetato de etilo. Rf = 0.23 (CH_2Cl_2-2M NH_3 en EtOH 97:3); Rt = 7.32.

Se preparan los siguientes compuestos en analogía al proceso descrito en el Ejemplo 1:

3 4-(8-Metil-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de 4-[1- hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etil] benzonitrilo. Sólido beige; Rf = 0.26 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.54.

Se prepara el material de partida como sigue:

a) 4-[1- hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) -etil] benzonitrilo

12.98 mmol de solución de bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo) se agregan en forma de gota a una solución de 11.80 mmol de 4-(1-tritil-1H-imidazol-4-carbonil) benzonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano a -30° C. El baño frio se remueve y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de diclorometano, y se agregan 100 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (1x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título sin purificación adicional como una espuma blanca a partir del residuo. Rf = 0.15 (heptano-acetato de etilo 1:1), Rt =7.40.

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

Una solución de 27.20 mmol de 4-[hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo (Ejemplo 1 d) en 100 ml de diclorometano se mezcla con 272.00 mmol de óxido de manganeso (IV) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra a través de tierra diatomácea. La tierra diatomácea se lava con 100 ml de diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se evaporan. Se obtiene el compuesto del título sin purificación adicional como un sólido blanco a partir del residuo. Rf = 0.13 (heptano-acetato de etilo 4:1), Rt = 8.39.

5 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il)- 2-fluorobenzonitrilo

partiendo de 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo [137553-42-5].

7 8-(4-Nitrofenil)-5,6- dihidro -8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 1-yodo-4-nitrobenceno [636-98-6]. Se utiliza tetrahidrofurano en lugar de N,N-dimetilformamida como disolvente en la etapa c

9 8-(4-Metanosulfonilfenil) -5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 1-yodo-4-metanosulfonilbenceno [64984-08-3],

10 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) -2,6- difluorobenzonitrilo

partiendo de 2,6- difluoro-4- yodobenzonitrilo [14743-50-3].

11 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il)-2 -metoxibenzonitrilo

partiendo de 4-yodo- 2-metoxibenzonitrilo [677777-44-5].

12 8-Benzo [b] tiofen-3-il-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 3-yodobenzo [b] tiofeno [36748-88-6].

13 8-(7-Fluorobenzofurano-3-il)-5.6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 3-bromo-7-fluorobenzofurano [1288851-92-3].

14 8-Piridin-4-il-5,6- dihidro- 8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 4-yodopiridina [15854-87-2].

15 4-(6,6- dimetil-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de etil 2- [(4-cianofenil)- (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metoxi] -2-metilpropionato.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

a) Etil 2- [(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metoxi] -2-metilpropionato

Se agregan 4.00 mmol de diisopropilamina de litio (2M en tetrahidrofurano) a una solución de 4.00 mmol de etil 2- [(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metoxi] propionato en 40 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de triamida hexametilfosfórica (HMPA) a -78° C. La mezcla se agita a -78° C durante 15 minutos, y se agregan 4.00 mmol de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita a -78° C durante 30 minutos y se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, y se agrega solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (1x). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo sobre la base del Rf mediante cromatografía flash (SiO_2 60F).

b) Etil 2- [(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metoxi] propionato

Se prepara el compuesto del título en analogía al Ejemplo 1 c partiendo de etil 2-bromopropionato [535-11-5] y 4-[hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo (Ejemplo 1d).

17 8-(3,4- difluorofenil) 5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazina

partiendo de 3,4- difluoro-1-yodobenceno [64248-58-4]. Cera blanca.

19 3-(5,6- dihidro -8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de 3-yodobenzonitrilo [69113-59-3]. Aceite marrón. Rf = 0.20 (diclorometano-amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.12.

20 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) ftalonitrilo

partiendo de 4-yodoftalonitrilo [69518-17-8].

21 4-(8-(4-Cianofenil)-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de 4-[hidroxi-(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo. Sólido blanquecino. Rf = 0.14 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 5.66.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

a) 4-[Hidroxi-(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo

4-(1-Tritil-1H-imidazol-4- carbonil) benzonitrilo (Ejemplo 3b) se hace reaccionar con 4-yodobenzonitrilo [3058-39-7] en analogóa al Ejemplo 1d. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. Rt = 7.9.

23 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il)naftalene-1-carbonitrilo

partiendo de 4-yodonaftalene-1-carbonitrilo [140456-96-8]. Sólido amarillento. Rf = 0.13 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 95:5); Rt = 5.49.

Se prepara el siguiente compuesto en analogía al proceso descrito en el Ejemplo s 1 y 3:

22 4-(8-Fenil-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de 4-(1-tritil-1H-imidazol-4-carbonil) benzonitrilo (Ejemplo 3b) y bromuro de fenilmagnesio [100-58-3]. Sólido blanquecino. Rf = 0.23 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 5.84.

Ejemplo 2

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

Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en analogía al Ejemplo 1 a partir de etil [(4-cianofenil) (1-tritil- 1H-imidazol-4-il) metilsulfanil] acetato.

Rf = 0.19 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.74.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

a) Etil [(4-cianofenil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metilsulfanil] acetato

Se agregan 1.80 mmol de cloruro de trifenilmetilo [76-83-5] y 1.92 mmol de diisopropiletilamina a una solución de 1.46 mmol de etil [(4-cianofenil) (1H-imidazol-4-il) metil-sulfanil] acetato en 20 ml de N,N- dimetilformamida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.36 (acetato de etilo-heptano 1:1); Rt = 8.13.

b) Etil [(4-cianofenil) (1H-imidazol-4-il) metilsulfanil] acetato

Una solución de 5.02 mmol de 4-[hidroxi- (1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo y 50.2 mmol de mercaptoacetato de etilo en 10 ml de ácido trifluoroacético se agita a 70° C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se neutraliza con solución de hidróxido de sodio 4 M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un aceite de color ámbar a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.13 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 5.10.

c) 4-[Hidroxi- (1H-imidazol-4-il) -metil] benzonitrilo

Se suspenden 36.2 mmol de 4-[hidroxi- (1-tritil- 1H-imidazol-4-il) metil] benzonitrilo (Ejemplo 1d) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 7.2 ml de ácido clorhídrico 6 M a la suspensión, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra el sólido. El licor madre se evapora y el residuo se toma en agua, se basifica con solución de hidróxido de sodio 4 M y se extrae con terc- butil metil éter. La fase acuosa se evapora y se seca completamente. Se obtiene en producto crudo como una espuma beige que se emplea sin purificación adicional para la siguiente etapa. Rt = 3.3.

Se preparan los siguientes compuestos en analogía al proceso descrito en el Ejemplo 2:

4 4-(8-Metil-5,6- dihidro -8H-imidazo [5,1-c] [1,4] tiazin-8-il) benzonitrilo

partiendo de 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) etanona [116795-55-2]. Sólido blanco. Rt = 0.29 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.96.

6 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] tiazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo

partiendo de 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo [137553-42-5].

Ejemplo 8

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

Se agregan 3.34 mmol de trimetilsilil azida a una solución de 0.17 mmol de 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo (Ejemplo 1) y 0.017 mmol de óxido de dibutilestaño en 4.0 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 125° C durante la noche. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo sobre la base del Rf mediante cromatografía flash (SiO_2 60F).

Ejemplo 16

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

4.33 mmol de mesilato de 8-(4-fluorofenil)-2- tritil-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-2-io se toman en 10 ml de ácido acético glacial, y la solución se calienta a 100° C durante 16 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en solución enfriada con hielo de hidróxido de sodio 4 M. La mezcla se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F) y digestión posterior con éter de dietilo. Rf = 0.29 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 95:5); Rt = 4.42.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

a) mesilato de 8-(4-Fluorofenil)-2-tritil-5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-2-io Se obtiene el compuesto del título en analogía al Ejemplo 1 a partir de 4-fluoro-1-yodobenceno [352-34-1].

Ejemplo 18

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

Se agregan 3 mmol de solución de bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo) a una solución de 0.97 mmol de 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il)-N-metoxi-N-metil-benzamida en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo argón. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se vierte en solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae con terc- butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título como un sólido beige a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.19 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.10.

Se preparan los materiales de partida como sigue:

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

Se agregan 9.30 mmol de cloruro de tionilo a una solución de 3.10 mmol de ácido 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzoico en 5 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y luego se evapora. El residuo se elimina con tolueno y luego se toma en 10 ml de diclorometano. La solución de reacción se enfría a 0-5° C, y se agregan 3.10 mmol de clorhidrato de N,O- dimetilhidroxilamina, seguido por 15.5 mmol de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtra a través de Hyflo, y el filtrado se evapora. Se obtiene el compuesto del título como un aceite amarillento a partir del residuo mediante cromatografía flash (SiO_2 60F). Rf = 0.13 (diclorometano- amoniaco 2 M en etanol 97:3); Rt = 4.00.

b) 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il)ácido benzoico

Una solución de 3.10 mmol de 4-(5,6- dihidro-8H-imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo (Ejemplo 1) en 5 ml de etanol se mezcla con 3.1 ml de solución de hidróxido de sodio 2 M. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M y se evapora. El producto crudo se emplea sin purificación adicional para la siguiente etapa. Rt = 3.79.

Ejemplo 24

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

El compuesto racémico 4-(5,6- dihidro-8H -imidazo [5,1-c] [1,4] oxazin-8-il) benzonitrilo (Ejemplo 1) se fracciona en los enantiómeros mediante HPLC preparativo quiral. El compuesto del título se aísla como el enantiómero que se eluye segundo. Rt * = 8.22.

* Método HPLC:

Columna: 250 □ 50 mm CHIRALPAK® AD 20 μm

Fase móvil: CO_2/metanol 80:20

Índice de flujo: 240 ml/min

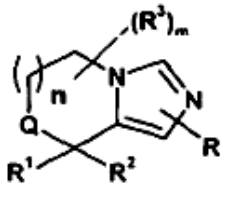
Detección: UV 230 nm

Temperatura: 25° C

Presión: 150 bar

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general



(I)

en el que

R es deuterio, halógeno, o hidrógeno;

R^1 es aril-alquilo C_0-C_4 o heterociclil-alquilo C_0-C_4, cuyos radicales se pueden sustituir por 1-4 alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^2 es

a) deuterio, halógeno, hidroxi, ciano o hidrógeno; o

b) alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_4- alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_8, alquilo C_0-C_4- carbonilo, aril- alquilo C_0-C_4, carboxi- alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclil- alquilo C_0-C_4, cuyos radicales se pueden sustituir por 1-4 alcoxi C_1-C_8, alcoxicarbonilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, alquilcarbonilo C_0-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido, aril -alcoxicarbonilo C_0-C_4, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo C_1-C_4, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^3 es alquilo C_1-C_8;

Q es oxígeno o azufre;

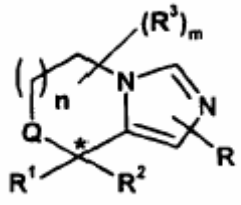
m es un número 0, 1 o 2;

n es un número 0, 1 o 2;

o una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos donde

R^1 no es alquilo C_1-C_8- arilo sustituido si R^2 es hidrógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que corresponde a la fórmula general



(Ia)

o una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, donde los significados de los sustituyentes R, R^1, R^2, R^3, Q, m y n son como se indica para los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, y * designa un átomo de carbono asimétrico y cuyo compuesto muestra una actividad inhibidora una aldosterona sintasa y/o 11-β- hidroxilasa por lo menos 10 veces mayor, pero preferiblemente 20 veces mayor, o más preferiblemente 40 veces mayor, que el compuesto de la fórmula (Ia) con la configuración opuesta alrededor del átomo de carbono asimétrico etiquetado “*”.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, donde R es deuterio o hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo, benzo [b] tiofenilo, benzoimidazolilo, benzo [d] isotiazolilo, benzo [d] isoxazolilo, benzo [b] tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^2 es alcoxi C_1-C_8, hidroxi, alquilo C_1-C_8, arilo opcionalmente sustituido- alquilo C_0-C_4, deuterio, halógeno, ciano o hidrógeno.

6. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de.

7. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento humano para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento de estados patológicos que se originan o parcialmente se originan por hiperaldosteronismo.

8. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento humano para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento de estados patológicos que se originan o parcialmente se originan por liberación excesiva de cortisol.

9. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, y excipientes convencionales.

10. Una combinación farmacéutica en la forma de un producto o de un grupo compuesto de componentes individuales que consisten de a) de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, y b) por lo menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto que reduce la presión, inotrópico, metabólico o que reduce los lípidos.