

(11) Número de Publicação: **PT 1565463 E**

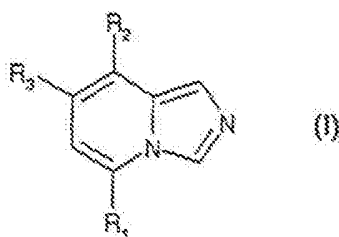
(51) Classificação Internacional:
C07D 471/04 (2007.10) **A61P 9/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.11.17	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2002.11.18 US 427325 P	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2005.08.24	(72) Inventor(es): FARIBORZ FIROOZNI	US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.06.11 177/2008	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMIDAZO[1,5-A]PIRIDINA E MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS PELA ALDOSTERONA**

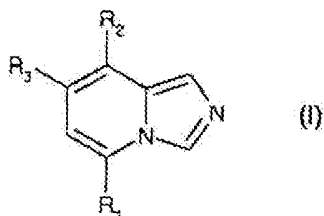
(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE IMIDAZO[1,5-A]PIRIDINA E MÉTODOS PARA TRATAR
DOENÇAS MEDIADAS PELA ALDOSTERONA"**

Os compostos com a Fórmula (I) proporcionam agentes farmacológicos que são inibidores da enzima P450, aldosterona sintetase, e dessa forma podem ser empregues para o tratamento de condições mediadas pela aldosterona. Concordantemente, os compostos com a Fórmula (I) podem ser empregues para a prevenção, retardamento da progressão, ou tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial. São preferidos os compostos com a Fórmula (1) que são inibidores selectivos da aldosterona sintetase desprovidos de efeitos secundários indesejáveis devidos à inibição geral das enzimas citocromo P450.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE IMIDAZO[1,5-A]PIRIDINA E MÉTODOS PARA TRATAR
DOENÇAS MEDIADAS PELA ALDOSTERONA"**

A presente invenção proporciona compostos com a
Fórmula (I)



em que:

R₁ é um radical arilo com a Fórmula



na qual

R₄ é cicloalquilo, arilo ou heterociclílo: ou

R₄ é alquilo, alcóxilo, hidróxilo, halogéneo ou trifluorometilo substituído opcionalmente, com a condição de que ambos os R₅ e R₆ não sejam hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, halogéneo, ciano, alcóxilo ou trifluorometilo; ou

R₄ e R₆ combinados conjuntamente com os átomos de

carbono aos quais estão ligados, formam um anel aromático ou heteroaromático com 5 ou 6 membros, substituído opcionalmente, com a condição de que R₄ e R₅ estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro; ou

R₄ e R₅ combinados são alquilenos que, tomado conjuntamente com os átomos de carbono aos quais está ligado, forma um anel de 4 a 7 membros com a condição de que R₄ e R₅ estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro;

R₆ é hidrogénio, halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcóxido, carboxilo, alcóxicarbonilo, sulfonilo ou carbamoílo;

R₂ e R₃ são, independentemente, hidrogénio, trifluorometilo ou alcóxido; ou

R₂ e R₃ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros; ou

R₂ e R₃ combinados são alquilenos que, tomado conjuntamente com os átomos de carbono aos quais está ligado, forma um anel com 4 a 7 membros;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Estão descritos compostos relacionados estruturalmente nas Patentes dos Estados Unidos N.^{os} 4 588 732 e 4 617 307 respectivamente como inibidores da tromboxano sintetase e inibidores da aromatase. A Patente dos Estados Unidos N.^o 6 037 349 descreve imidazopiridinas diferentes na sua estrutura básica dos compostos presentes, como tendo propriedades antagonísticas em relação à angiotensina II.

Os compostos da presente invenção são inibidores da enzima P450, aldosterona sintetase, e desta forma podem ser empregues para o tratamento de condições mediadas pela aldosterona. Concordantemente, os compostos com a Fórmula (I) podem ser empregues para a prevenção, retardamento da progressão, ou tratamento da hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial. São preferidos os compostos com a Fórmula (I) que sejam inibidores selectivos da aldosterona sintetase desprovidos de efeitos secundários indesejáveis devidos à inibição geral das enzimas citocromo P450.

Estão enumeradas abaixo definições de vários termos utilizados para descrever os compostos da presente invenção. Estas definições aplicam-se aos termos como eles são utilizados ao longo da especificação, a menos que eles

sejam limitados por outra forma em circunstâncias específicas, quer individualmente quer como parte de um grupo maior.

O termo "alquilo substituído opcionalmente" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia simples ou ramificada, não substituídos ou substituídos, tendo de 1-20 átomos de carbono, preferivelmente de 1-7 átomos de carbono. Os grupos alquilo não substituídos exemplificativos incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo e semelhantes. Os grupos alquilo substituídos incluem, mas não estão limitados a, grupos alquilo substituídos com um ou mais dos grupos seguintes: halo, hidroxilo, cicloalquilo, acilo, alcoxilo, alquiloxi-alcoxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoílo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, alcenilo, alcinilo, ariloxilo, aralcoxilo, guanidino, heterociclilo incluindo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo e semelhantes.

O termo "alquilo inferior" refere-se àqueles grupos alquilo substituídos opcionalmente, como descrito acima, tendo de 1-7, preferivelmente de 1-4 átomos de carbono.

O termo "halogéneo" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alcenilo" refere-se a qualquer dos grupos alquilo acima tendo pelo menos dois átomos de carbono e contendo ainda uma dupla ligação de carbono para carbono no ponto de ligação. São preferidos os grupos tendo de 2-4 átomos de carbono.

O termo "alcinilo" refere-se a qualquer dos grupos alquilo acima tendo pelo menos dois átomos de carbono e contendo ainda uma tripla ligação de carbono para carbono no ponto de ligação. São preferidos os grupos tendo de 2-4 átomos de carbono.

O termo "alquilenos" refere-se a uma ponte de cadeia simples de 2-5 átomos de carbono ligados por ligações simples, por exemplo, $-(CH_2)_x-$, em que x é 2-5, que pode estar interrompida com um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de O, S, S(O), S(O)₂ ou NR, em que R pode ser hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo ou aralcóxicarbonilo, e o alquilenos pode estar substituído com um ou mais substituintes seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, oxo, halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcóxilo, alcóxicarbonilo e semelhantes.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarboneto substituídos opcionalmente, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, com 3-12 átomos de carbono, cada

um dos quais pode estar substituído com um ou mais substituintes, tais como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoóilo, acilamino, carbamoóilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoóilo, heterociclilo e semelhantes.

Os grupos hidrocarboneto monocíclicos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo e ciclo-hexenilo e semelhantes.

Os grupos hidrocarboneto bicíclicos exemplificativos incluem bornilo, indilo, hexa-hidroindilo, tetra-hidronaftilo, deca-hidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo e semelhantes.

Os grupos hidrocarboneto tricíclicos exemplificativos incluem adamantilo e semelhantes.

O termo "alcoxilo" refere-se a alquil-O-.

O termo "alcanoóilo" refere-se a alquil-C(O)-.

O termo "alcanoiloxilo" refere-se a alquil-C(O)-O-.

Os termos "alquilamino" e "dialquilamino" referem-se a alquilo-NH- e (alquilo)₂-N-, respectivamente.

O termo "alcanoilamino" refere-se a alquil-C(O)-NH-.

O termo "alquiltio" refere-se a alquil-S-.

O termo "alquiltiono" refere-se a alquil-S(O)-.

O termo "alquilsulfonilo" refere-se a alquil-S(O)₂-.

O termo "alcoxicarbonilo" refere-se a alquil-O-C(O)-.

O termo "alcoxicarboniloxilo" refere-se a alquil-O-C(O)O-.

O termo "carbamoílo" refere-se a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil-(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquil-NHC(O)-, alquil(aralquil)-NC(O)- e semelhantes.

O termo "sulfamoílo" refere-se a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil-(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- e semelhantes.

O termo "sulfonamido" refere-se a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)- e semelhantes.

O termo "sulfonilo" refere-se a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo e semelhantes.

O termo "amino substituído opcionalmente" refere-se a um grupo amino primário ou secundário que pode estar substituído opcionalmente com um substituinte, tal como acilo, sulfonilo, alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroarilóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo, heteroaralcóxicarbonilo, carbamoílo e semelhantes.

O termo "arilo" refere-se a grupos hidrocarboneto, monocíclicos ou bicíclicos, aromáticos, tendo de 6-12 átomos de carbono na porção em anel, tais como fenilo, bifenilo, naftilo ou tetra-hidronaftilo, cada um dos quais pode estar substituído opcionalmente com de 1-4 substituintes, tais como alquilo substituído opcionalmente, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcóxilo, acilo, alcanóilóxilo, arilóxilo, amino substituído opcionalmente, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoílo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo e semelhantes.

O termo "arilo monocíclico" refere-se a fenilo substituído opcionalmente como descrito sob arilo.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo arilo ligado directamente através de um grupo alquilo, tal como benzilo e fenetilo.

O termo "aralcanoílo" refere-se a aralquil-C(O)-.

O termo "aralquiltio" refere-se a aralquil-S-.

O termo "aralcoxilo" refere-se a um grupo arilo ligado directamente através de um grupo alcoxilo.

O termo "arilsulfonilo" refere-se a aril-S(O)₂-.

O termo "ariltio" refere-se a aril-S-.

O termo "aroílo" refere-se a aril-C(O)-.

O termo "aroiloxilo" refere-se a aril-C(O)-O-.

O termo "aroilamino" refere-se a aril-C(O)-NH-.

O termo "ariloxicarbonilo" refere-se a aril-O-C(O)-.

O termo "heterociclilo" ou "heterociclo" refe-

re-se a um grupo cíclico, substituído opcionalmente, completamente saturado ou insaturado, aromático ou não aromático, por exemplo, que é um sistema em anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 12 membros ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo num anel contendo pelo menos um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos azoto e enxofre podem também estar oxidados opcionalmente. O grupo heterocíclico pode estar ligado a um átomo de carbono, ou pode estar ligado através de um átomo de azoto com a condição de que um átomo de azoto apropriadamente hibridizado faça parte da estrutura. No caso de grupos heterocíclicos bicíclicos benzocondensados, o ponto de ligação está sempre no anel contendo pelo menos um heteroátomo como definido aqui acima.

Os grupos heterocíclicos monocíclicos exemplificativos incluem pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetra-hidropiranilo,

morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo e semelhantes.

Os grupos heterocíclicos bicíclicos exemplificativos incluem indolilo, di-hidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, deca-hidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, deca-hidroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, por exemplo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo e furo[2,3-b]piridinilo, di-hidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-ilo, di-hidroquinazolinilo, por exemplo, 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinilo, ftalazinilo e semelhantes.

Os grupos heterocíclicos tricíclicos exemplificativos incluem carbazolilo, dibenzoazepiniilo, ditienoazepiniilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridiniilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo e semelhantes.

O termo "heterociclilo" inclui grupos heterocíclicos substituídos. Grupos heterocíclicos substituídos, refere-se a grupos heterocíclicos substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados a partir do grupo consistindo dos seguintes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (ou hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, isto é, =O;
- (e) amino, alquilamino ou dialquilamino substituídos opcionalmente;
- (f) alcóxido;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterocicloóxido;
- (j) alcóxicarbonilo, tal como alcóxicarbonilo inferior não substituído;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;

(n) sulfamoílo ou sulfonamido;

(o) arilo;

(p) alcanoiloxilo;

(q) aroiloxilo;

(r) ariltio;

(s) ariloxilo;

(t) alquiltio;

(u) formilo;

(v) carbamoílo;

(w) aralquilo; ou

(x) arilo substituído com alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino ou halo.

O termo "heterociclooxilo" designa um grupo heterocíclico ligado através de ponte de oxigénio.

O termo "heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático, por exemplo, arilo monocíclico ou bicíclico, tal

como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofurilo e semelhantes, substituído opcionalmente com, por exemplo, alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halo.

O termo "heteroarilsulfonilo" refere-se a heteroaril-S(O)₂-.

O termo "heteroaróilo" refere-se a heteroaril-C(O)-.

O termo "heteroaroilamino" refere-se a heteroaril-(O)NH-.

O termo "heteroaralquilo" refere-se a um grupo heteroarilo ligado através de um grupo alquilo.

O termo "heteroaralcanoílo" refere-se a heteroaralquil-C(O)-.

O termo "heteroaralcanoilamino" refere-se a heteroaralquil-C(O)NH-.

O termo "acilo" refere-se a alcanoílo, aroílo, heteroaróilo, aralcanoílo, heteroaralcanoílo e semelhantes.

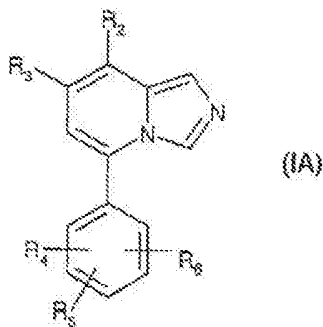
O termo "acilamino" refere-se a alcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino, heteroaralcanoilamino e semelhantes.

Sais farmacêuticamente aceitáveis de qualquer composto da presente invenção, refere-se, em particular, a sais formados com ácidos, nomeadamente sais por adição de ácido com a espécie imidazolilo da estrutura. Os sais por adição de ácido podem ser formados com ácidos minerais, ácidos carboxílicos orgânicos ou ácidos organossulfônicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido maleico e ácido metanossulfônico, respectivamente.

Similarmente, são possíveis sais formados com bases, por exemplo, sais catiónicos, tais como os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, bem como os sais de amónio, tais como os sais de amónio, trimetilamónio, dietilamónio e tris(hidroximetil)metilamónio e sais com aminoácidos, se um grupo ácido constitui parte da estrutura.

A presente invenção proporciona derivados bicíclicos de imidazole com a Fórmula (I), composições farmacêuticas que os contenham, métodos para preparar os ditos compostos, e métodos para tratar condições mediadas pela aldosterona pela administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou de uma sua composição farmacêutica.

São também preferidos os compostos com a Fórmula (I) tendo a Fórmula (IA)



em que

R₂ e R₃ são, independentemente, hidrogénio, tri-fluorometilo ou alcoxilo; ou

R₂ e R₃ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros; ou

R₂ e R₃ combinados são alquilenos que, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel com 4 a 7 membros;

R₄ é cicloalquilo, arilo ou heterociclilo; ou

R₄ é alquilo substituído opcionalmente, alcoxilo, hidroxilo, halogénio ou trifluorometilo, com a condição de que ambos os R₅ e R₆ não sejam hidrogénio;

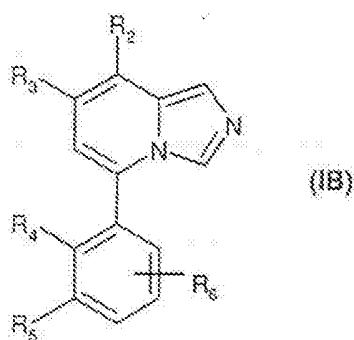
R₅ é hidrogénio, halogéneo, ciano, alcoxilo ou trifluorometilo; ou

R₄ e R₅ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros, com a condição de que R₄ e R₅ estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro;

R₆ é hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo ou carbamoílo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

São preferidos os compostos com a Fórmula (IA) tendo a Fórmula (IB)



em que

R₂ e R₃ são, independentemente, hidrogénio, trifluorometilo ou alcoxilo; ou

R₂ e R₃ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel aromático ou heteroaromático com 5 a 6 membros;

R₄ é cicloalquilo, arilo ou heterociclilo; ou

R₄ é hidroxilo, halogéneo ou trifluorometilo, com a condição de que ambos os R₅ e R₆ não sejam hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, halogéneo, ciano, alcoxilo ou trifluorometilo; ou

R₄ e R₅ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros;

R₆ é hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo ou carbamoílo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

São preferidos os compostos com a Fórmula (IB), em que

R_2 e R_3 são hidrogénio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

São também preferidos os compostos com a Fórmula (IB), em que

R_4 é arilo ou heteroarilo monocíclico;

R_5 é hidrogénio:

R_6 é hidrogénio, halogéneo, ciano, trifluoroetilo ou alcóxilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

São também preferidos os compostos com a Fórmula (IB), em que

R_4 e R_5 combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros;

R_6 é hidrogénio, halogéneo, ciano, trifluoroetilo ou alcóxilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

São formas de realização particulares da invenção:

5-Naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina;

5-Bifenil-4-il-imidazo[1,5-a]piridina;

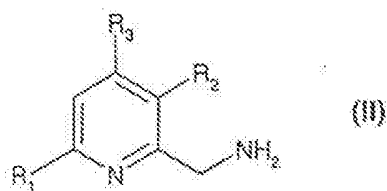
5-Bifenil-2-il-imidazo[1,5-a]piridina; e

Éster etílico do ácido 4-imidazo[5,1-a]isoquinolin-5-il-benzóico;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

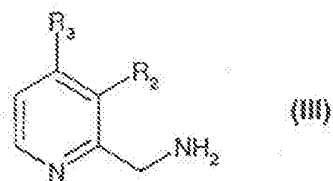
Os compostos da invenção, dependendo da natureza dos substituintes, podem possuir um ou mais centros assimétricos. Os resultantes diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, e suas misturas, estão abrangidos pela actual invenção.

Os compostos com a Fórmula (I), em que R_1 , R_2 e R_3 têm significados como aqui definido acima, podem ser preparados a partir de aminas com a Fórmula (II)

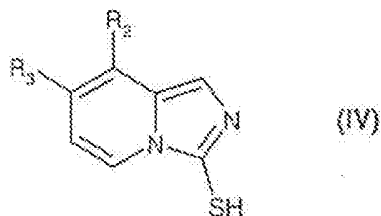


em que R_1 , R_2 e R_3 têm significados como definido para a Fórmula (I), utilizando métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, de acordo com métodos descritos por Browne et al., *J. Med. Chem.*, Vol. 34, pp. 725-736 (1991) e por Ahmad et al., Pedido de Patente Internacional PCT N.º WO 01/27107, ou suas modificações.

Alternativamente, os compostos com a Fórmula (I), em que R_1 está ligado através de um átomo de carbono, podem ser preparados condensando aminas com a Fórmula (III)



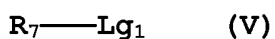
em que R_2 e R_3 têm significados como definido aqui acima, com um isotiocianato, tal como fenilisotiocianato, num solvente orgânico, tal como tolueno ou xilenos para proporcionar tióis com a Fórmula (IV)



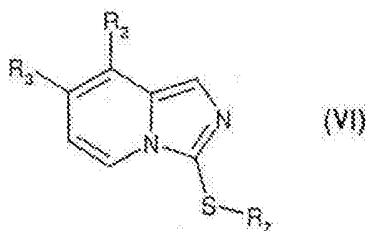
em que R_2 e R_3 têm significados como definido para a Fórmula (III). As aminas com a Fórmula (III) são conhecidas ou, se forem novas, podem ser preparadas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito por

Browne et al., *supra* e por Ahmad et al., *supra*, ou suas modificações.

Os tióis com a Fórmula (IV), em que R_2 e R_3 têm significados como aqui definido acima, podem então ser tratados com um agente alquilante com a Fórmula (V)



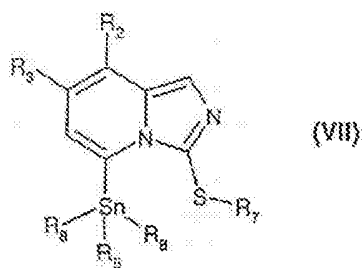
em que R_7 representa um grupo alquilo, preferivelmente etilo; e Lg_1 é um grupo de saída, tal como cloro, bromo ou iodo, preferivelmente iodo; para proporcionar tioéteres com a Fórmula (VI)



em que R_2 e R_3 têm significados como definido para a Fórmula (IV); e R_7 tem um significado como definido para a Fórmula (V); na presença de uma base, tal como carbonato de potássio ou de césio e um solvente orgânico, tal como acetona ou acetonitrilo, respectivamente. A reacção de alquilação pode ser conduzida a uma temperatura variando desde a temperatura ambiente (TA) até uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente.

Os tioéteres com a Fórmula (VI), em que R_2 , R_3 e R_7 têm significados como aqui definido acima, podem ser

convertidos em derivados de estanho com a Fórmula (VII)



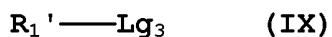
em que R_2 , R_3 e R_7 têm significados como definido para a Fórmula (VI); e R_8 representa alquilo inferior, tal como metilo, etilo ou *n*-butilo, preferivelmente *n*-butilo, tratando tioéteres com a Fórmula (VI) com uma base, tal como *n*-butil-lítio para formar um anião, e então fazendo reagir o anião resultante com um reagente de estanho com a Fórmula (VIII)



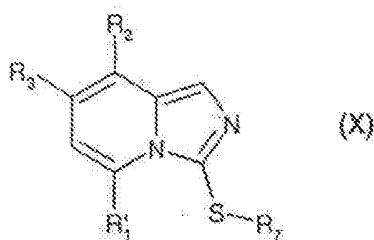
em que R_8 tem um significado como definido para a Fórmula (VII); e Lg_2 representa um grupo de saída, tal como cloro ou bromo, preferivelmente cloro. A reacção pode ser conduzida num solvente orgânico inerte, tal como pentano, hexano, tetra-hidrofurano (THF) ou éter etílico, ou numa mistura desses solventes, a uma temperatura variando desde cerca de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cerca de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferivelmente, a reacção é conduzida em THF a uma temperatura de cerca de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Os compostos com a Fórmula (VII), em que R_2 , R_3 ,

R₇ e R₈ têm significados como aqui definido acima, podem ser acoplados com um composto com a Fórmula (IX)



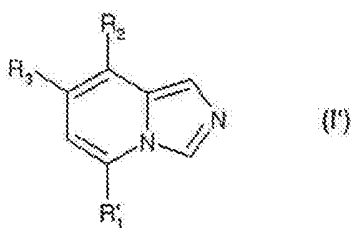
em que R₁' representa R₁ como definido aqui acima; ou R₁' é um grupo convertível em R₁; Lg₃ é um grupo de saída, tal como cloro, bromo, iodo ou trifluorometanossulfonato; e R₁' está ligado a Lg₃ através de um átomo de carbono, sob condições de acoplamento de Stille, para proporcionar compostos com a Fórmula (X)



em que R₂, R₃ e R₇ têm significados como definido para a Fórmula (VII); e R₁' é como definido para a Fórmula (IX). Por exemplo, os compostos com a Fórmula (X) podem ser obtidos fazendo reagir compostos com a Fórmula (VII) com um composto com a Fórmula (IX) na presença de um catalisador de paládio(0) tal como *tris*(dibenzilidinoacetona)dipaládio(0) e um ligante, tal como tri-*t*-butilfosfina ou trifenilarsina num solvente orgânico, tal como THF, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF) ou *N*-metilpirrolidina (NMP). A reacção de acoplamento pode ser levada a cabo na presença de um aditivo tal como cloreto de lítio ou fluoreto de cézio a uma temperatura variando desde a tempe-

ratura ambiente até uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente.

Os compostos com a Fórmula (X), em que R_1' , R_2 , R_3 e R_7 têm significados como aqui definido acima, podem ser convertidos em compostos com a Fórmula (I')



em que R_1' , R_2 e R_3 têm significados como definido para a Fórmula (X), pela dessulfurização, por exemplo, na presença de níquel de Raney num solvente orgânico polar, tal como um álcool inferior. Preferivelmente, o álcool inferior é etanol, e a reacção é conduzida a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente.

Os processos aqui descrito acima podem ser conduzido sob atmosfera inerte, preferivelmente sob uma atmosfera de azoto.

Nos compostos de partida e nos intermediários que são convertidos nos compostos da invenção de uma forma aqui descrita, os grupos funcionais presentes, tais como os grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, são protegidos opcionalmente por grupos protectores convencionais que são comuns na química orgânica preparativa. Os grupos prote-

gidos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo são aqueles que podem ser convertidos sob condições moderadas em grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo livres sem que a estrutura molecular seja destruída ou tenham lugar outras reacções secundárias indesejadas.

O propósito da introdução de grupos protectores é o de proteger os grupos funcionais de reacções indesejadas com componentes reaccionais sob as condições utilizadas para levar a cabo uma desejada transformação química. A necessidade e a escolha de grupos protectores para uma reacção particular é conhecida dos peritos na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e das condições reaccionais.

Estão descritos grupos protectores bem conhecidos, que satisfazem estas condições, e a sua introdução e remoção, em, por exemplo, McOmie, *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, Plenum Press, Londres, N.Y. (1973); e Greene and Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

As reacções acima mencionadas são levadas a cabo de acordo com métodos padronizados, na presença ou ausência de diluente, preferivelmente, que seja inerte para os reagentes e seja seu solvente, ou de catalisadores, agentes de condensação ou outros ditos agentes, respectivamente

e/ou atmosferas inertes, a temperaturas baixas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, preferivelmente a ou perto do ponto de ebulição dos solventes utilizados, e a uma pressão atmosférica ou acima da pressão atmosférica. Os solventes, catalisadores e condições reaccionais preferidas são postas em evidência nos Exemplos ilustrativos juntos.

A invenção inclui ainda qualquer variante do presente processo, no qual um produto intermediário obtenível em qualquer dos seus estádios é utilizado como material de partida e os passos restantes são levados a cabo, ou nos quais os materiais de partida são formados *in situ* sob as condições reaccionais, ou nas quais os componentes reaccionais sejam utilizados na forma dos seus sais ou antípodas opticamente puros.

Os compostos da invenção e intermediários podem também ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos *per se*.

A invenção também se relaciona com quaisquer novos materiais de partida, intermediários e processos para a sua preparação.

Dependendo da escolha dos materiais de partida e métodos, os novos compostos podem estar na forma de um dos possíveis isómeros ou de misturas deles, por exemplo, como isómeros geométricos (*cis* ou *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas) substancialmente puros, racematos

ou misturas deles. Os supracitados possíveis isómeros ou misturas deles estão dentro do âmbito desta invenção.

Quaisquer misturas resultantes de isómeros podem ser separadas, com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isómeros geométricos ou ópticos, ou diastereómeros puros, ou racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fraccionária.

Quaisquer racematos resultantes de produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por separação dos seus sais diastereoméricos, obtidos com um ácido ou base opticamente activo, e libertando o composto ácido ou básico opticamente activo. Em particular, a espécie imidazolilo pode então ser empregue para resolver os compostos da presente invenção nos seus antípodas ópticos, por exemplo, por cristalização fraccionária de um sal formado com ácido opticamente activo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluiltartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido camforo-10-sulfónico. Os produtos racémicos podem também ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando um adsorvente quiral.

Finalmente, os compostos da invenção são obtidos tanto na forma livre, como de um seu sal, ou como um seu derivado pró-fármaco.

Os compostos da invenção podem ser convertidos nos seus sais por adição de ácido, em particular, sais por adição de ácido com a espécie imidazolilo da estrutura, preferivelmente os seus sais farmacologicamente aceitáveis. Estes são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou halogeneto de hidrogénio, ou com ácidos carboxílicos orgânicos, tais como os ácidos alcano(C₁-C₄)-carboxílicos os quais, por exemplo, estão não substituídos ou substituídos com halogéneo, por exemplo, ácido acético, tal como os ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, maleico ou fumárico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ou com ácidos organossulfónicos, tais como os ácidos alquil-(C₁-C₄)-sulfónicos, por exemplo, ácido metanossulfónico; ou ácidos arilsulfónicos que estão não substituídos ou substituídos, por exemplo, com halogéneo. São preferidos os sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfónico e ácido maleico.

Os compostos da actual invenção, com a condição de que um grupo ácido constitua parte da estrutura, podem ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metais alcalinos, tais como os sais de sódio, lítio e de potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como os sais de cálcio e de

magnésio; sais de amónio com bases orgânicas, por exemplo, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de *tris*(hidroximetil)metilamina, sais de diciclo-hexilamina e sais de *N*-metil-*D*-glucamina; sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e semelhantes. Os sais podem ser formados utilizando métodos convencionais, de forma vantajosa na presença de um solvente etérico ou alcoólico, tal como um álcool de um alcano inferior. A partir das soluções destes últimos, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes, ou outros sais, podem também ser utilizados para a purificação dos compostos obtidos.

Os derivados pró-fármacos de qualquer composto da invenção são derivados dos ditos compostos que, a seguir à administração, libertam o composto parental *in vivo* por via de algum processo químico ou fisiológico, por exemplo, um pró-fármaco ao ser levado ao pH fisiológico ou através de acção enzimática, é convertido no composto parental. Os derivados pró-fármaco exemplificativos são, por exemplo, ésteres de ácidos carboxílicos livres e derivados *S*-acilo e *O*-acilo de tióis, álcoois ou fenóis, em que acilo tem o significado como aqui definido. São preferidos os derivados éster farmacologicamente aceitáveis convertíveis por solvolise sob condições fisiológicas nos ácidos carboxílicos parentais, por exemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alcenilo inferior, ésteres de benzilo, ésteres de alquilo inferior mono- ou di-

substituído, tais como os ésteres de ω -(amino, mono- ou di-alquilamino inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior)-alquilo inferior, os ésteres de α -(alcanoiloxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior ou di-alquilaminocarbonilo inferior)-alquilo inferior, tais como o éster de pivaloiloximetilo e semelhantes utilizados convencionalmente na técnica.

Com vista na relação próxima entre os compostos livres, os derivados pró-fármacos e os compostos na forma dos seus sais, sempre que um composto é referido neste contexto, está também intencionado um derivado pró-fármaco e um sal correspondente, com a condição de que tal seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluir outros solventes utilizados para a sua cristalização.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou rectal, transdérmica e parentérica a mamíferos, incluindo o homem, para inibirem a aldosterona sintetase, e para o tratamento de condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase. Tais condições incluem a hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular a insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças

coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial. As ditas composições farmacêuticas compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto farmacologicamente activo da actual invenção, sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos farmacologicamente activos da invenção são úteis no fabrico de composições farmacêuticas compreendendo uma sua quantidade terapêuticamente eficaz, em conjugação ou mistura com excipientes ou veículos adequados para aplicação quer entérica quer parentérica. São preferidos os comprimidos e as cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente activo conjuntamente com diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, o seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos, também aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, goma de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado, desintegrantes, por exemplo, amidos, agar-agar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou absorventes, corantes, aromas e edulcorantes.

As composições injectáveis são preferivelmente soluções ou suspensões aquosas isotónicas, e os supositórios são preparados vantajosamente a partir de emulsões

ou suspensões gordas. As ditas composições podem ser esterilizadas e/ou conterem adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes ou emulsionantes, promotores da solubilidade, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Adicionalmente, elas podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As ditas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1% a 75%, preferivelmente cerca de 1% a 50%, do ingrediente activo.

As formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção com veículo. Os veículos mais vantajosos incluem solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para facilitarem a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, os dispositivos transdérmicos são na forma de um adesivo compreendendo um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora do fluxo para dispensar o composto à pele do hospedeiro a uma taxa controlada e predeterminada ao longo de um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo à pele.

As formulações farmacêuticas contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção como definido acima, quer sozinho quer numa combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada um numa dose

terapeuticamente eficaz, como ocorre na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem agentes anti-obesidade, tais como orlistat, agentes anti-hipertensivos, agentes inotrópicos e agentes hipolipidêmicos, por exemplo, diuréticos de ansa, tais como o ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE), tais como o benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba Na-K-ATPase da membrana, tais como a digoxina; inibidores da neutral endopeptidase (NEP); inibidores da ACE/NEP, tais como o omapatrilato, sampatrilato e fasidotril; antagonistas da angiotensina II, tais como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular, valsartan; bloqueadores do receptor β -adrenérgico, tais como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos, tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores do canal do cálcio, tais como amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamilo; e inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), tais como lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina. Um composto da presente invenção pode ser administrado quer simultaneamente, antes ou após o outro ingrediente activo, quer separadamente pela mesma ou diferente via de administração quer conjuntamente na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes activos identificados por N.^{os} de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser obtida da edição actual do compendio padronizado "The Merck Index" ou de outras bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo IMS World Publications). Os seus correspondentes conteúdos são aqui incorporados como referência.

Desta forma, num aspecto adicional, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Num aspecto adicional, a presente invenção relaciona-se com uma combinação, tal como uma preparação combinada ou composição farmacêutica, respectivamente, compreendendo um composto da invenção e outro agente terapêutico como descrito acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico.

Por exemplo, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico, como descrito acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico.

A invenção diz respeito ainda:

- A uma composição ou combinação farmacêutica, como descrito acima, para utilização como um medicamento.

- À utilização de uma composição ou combinação farmacêutica, como descrito acima, para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase, preferivelmente hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

- A uma composição farmacêutica, por exemplo, para utilização em qualquer das condições descritas acima, compreendendo um composto da invenção na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um seu diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

- A uma composição farmacêutica, como descrito acima, para o tratamento de condições associadas à actividade da aldosterona sintetase, preferivelmente hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade,

nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

Uma dosagem unitária para um mamífero de cerca de 50-70 kg pode conter entre cerca de 1-1000 mg, com vantagem entre cerca de 5-500 mg do ingrediente activo. A dosagem terapêuticamente eficaz de um composto com a Fórmula (I) está dependente da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, idade e condição individual, da forma de administração e do composto envolvido.

Os compostos da presente invenção são inibidores da aldosterona sintetase, e, dessa forma, podem ser empregues para o tratamento de condições associadas à actividade da aldosterona sintetase, como aqui descrito, por exemplo, hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

Desta forma, numa forma de realização adicional, a presente invenção relaciona-se com:

- Um composto da presente invenção para utilização como um medicamento.

- A utilização de um composto da invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas à actividade da aldosterona sintetase.

Em concordância com o precedente, a presente invenção proporciona ainda num outro aspecto:

- Uma combinação terapêutica, por exemplo, um estojo de componentes, conjunto de partes por exemplo para utilização em qualquer método como aqui definido, compreendendo um composto da invenção, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, para ser utilizado concomitantemente ou em sequência com pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos outro agente terapêutico como descrito acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico. O estojo de componentes compreende instruções para a sua administração.

- Um conjunto de partes compreendendo

(i) uma composição farmacêutica da invenção, (ii) uma composição farmacêutica compreendendo um composto seleccionado a partir de outro agente terapêutico como descrito acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

na forma de duas unidades separadas dos componentes (i) e (ii).

- A utilização, como definido acima, compreendendo a co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, e um segundo agente terapêutico, sendo o dito segundo agente terapêutico seleccionado a partir de outros agentes terapêuticos descritos acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico.

Preferivelmente, o composto da invenção é administrado a um mamífero com necessidade dele.

Preferivelmente, o composto da invenção é utilizado para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença que responde à activação de condições associadas à actividade da aldosterona sintetase.

Preferivelmente, as condições associadas à actividade da aldosterona sintetase são seleccionadas a partir de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças

coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

A utilização de acordo com a invenção que compreende combinar o dito composto com uma quantidade terapêuticamente eficaz de outro agente terapêutico como descrito acima, preferivelmente um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente inotrópico ou um agente hipolipidémico.

Preferivelmente, a invenção relaciona-se com a utilização de um composto da presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento de i) hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, doenças coronárias e pós-enfarte do miocárdio, ii) reestenose, formação acrescida de colagénio, fibrose, e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial, iii) insuficiência renal e nefropatia, iv) síndrome X e obesidade.

A utilização de acordo com a invenção que compreende o fabrico de um medicamento compreendendo o dito composto na forma de uma composição ou combinação farmacêutica como aqui descrito.

Como se utiliza ao longo da especificação e nas reivindicações, o termo "tratamento" abrange todas as diferentes formas ou modos de tratamento como é sabido dos ligados à técnica concernente e em particular inclui o

tratamento preventivo, curativo, de retardamento da progressão e paliativo.

As propriedades acima citadas são demonstráveis em testes *in vivo* e *in vitro* utilizando com vantagem mamíferos, por exemplo, ratinhos, ratos, cães, macacos ou órgãos e tecidos isolados e suas preparações. Os ditos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, preferivelmente soluções aquosas, e *in vivo* quer entericamente, parentericamente, com vantagem intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre as concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar, dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1-500 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 1-100 mg/kg.

A actividade de um composto de acordo com a invenção pode ser estimada pelos métodos seguintes ou por métodos bem descritos na técnica:

A actividade inibidora da aldosterona sintetase *in vitro*, pode ser determinada como se segue:

Obtiveram-se ratos adultos machos Sprague-Dawley pesando 125-150 g a partir de Harlan Farms. Todos os animais foram colocados em gaiolas aos pares e foram mantidos sob condições padronizadas de luz e temperatura. Os animais foram colocados numa dieta empobrecida em sódio

(0,01-0,02%) a partir de Harland Teklad, Madison WI (N.º de Cat. TD90228) e foram mantidos com água normal para beber *ad libitum*. Os animais foram mantidos com esta dieta durante duas a quatro semanas antes de se fazer a recolha das células glomerulosas adrenais. Os ratos foram mortos por inalação de CO₂, e as adrenais foram removidas imediatamente e colocadas no mesmo tampão arrefecido por gelo utilizado durante a homogeneização e dosagem da preparação enzimática. As adrenais foram descapsuladas para se obter o tecido glomeruloso. O tecido foi homogeneizado num copo homogeneizador contendo tampão de dosagem Tris (MgCl₂ a 8,5 mM, CaCl₂ a 2,7 mM, KCl a 3,13 mM, NaCl a 7,59 mM, TEA a 0,1% e Tris HCl a 50 mM ajustado a pH 7,4). O material homogeneizado foi diluído para que estivessem 37,5 mg de tecido glomeruloso em cada mL de tampão. O material homogeneizado foi centrifugado a 4 °C a 900 x g durante 10 minutos. Para se iniciar a dosagem, foram adicionadas alíquotas de 200 µL (450-550 µg de proteína) da preparação citosólica adrenal a cada tubo contendo 2,5 x 10⁻⁴ M de NADPH, 4 x 10⁻⁶ M de corticosterona. A concentração final de corticosterona consistiu de 4 x 10⁻⁶ M de corticosterona (C-2505, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) e 1 x 10⁻⁸ M de [1,2,6,7-³H]-corticosterona (70 Ci/mM; NET 399; NENTM Life Sciences Product, Inc., Boston, MA) e várias concentrações do inibidor da aldosterona sintetase putativo conforme indicado. O volume final da mistura de incubação foi de 0,5 mL. A mistura foi incubada durante 1 hora a 25 °C num incubador com sacudimento Dubnoff a 1 atm de 95% de O₂/5% de CO₂. A

reação foi parada pela adição de 7 mL de EtOAc, e os esteróides foram extraídos após agitação com vortex. A fase aquosa foi extraída de novo com 3 mL de EtOAc. Os extractos combinados foram secados sob azoto, reconstituídos em EtOAc, e foram com eles efectuadas manchas em placas de gel de sílica para TLC (LK6F; N.º de Cat. 4866-820; Whatman, Inc. Clifton, N.J.). Os cromatogramas foram revelados num sistema de solventes de tolueno:acetona:água (120:80:0,8 v/v) durante 60 minutos. As placas foram sujeitas a varrimento para detectar radioactividade com um Bioscan System 200 Imaging Scanner (Bioscan, Ish. D.C.). Os dois produtos da aldosterona sintetase, 18-OH-corticosterona e aldosterona foram raspados e contados num contador de cintilação líquida (Beckman LS6000TA, Beckman Instr., Palo Alto, CA).

Foram determinados os valores de IC_{50} a partir de um traçado logit-log (traçado pseudo Hill) de acordo com a equação (veja-se Pratt and Taylor, Eds, "*Principles of Drug Action*", Churchill Livingstone Inc, NY (1990)):

$$\log P/(100-P) = n \log[I] + n \log IC_{50}$$

em que P é a percentagem da ligação específica em competição na presença de uma dada concentração de inibidor [I]. O declive (coeficiente de Hill) e a intercepção do eixo x (IC_{50}) foram determinados por regressão linear dos dados experimentais. Foi calculado o valor de K_m (app) por um programa computacional de acordo com a equação de

Hanes (veja-se Cornish-Bowden, Ed., "*Principles of Enzyme Kinetics*", Butterworth & Co., Boston, MA (1976)):

$$s/v = K_m/V + s/V$$

em que K_m = constante de Michaelis, V = velocidade máxima, s = concentração do substrato, v = velocidade.

A actividade inibidora da aromatase *in vitro* pode ser determinada como se segue:

Foi preparada uma fracção de microssoma placentário humano a partir de placenta humana a termo fresca como descrito previamente com pequenas modificações (veja-se Steele et al., *Steroids*, Vol. 50, pp. 147-161 (1987)). O tecido foi libertado de membranas e dos grandes vasos e foi enxaguado repetidamente com KCl a 0,15 M (4 °C). Foi então triturado em sacarose a 0,25 M e homogeneizado. O material homogeneizado foi centrifugado a 20 000 x g durante 30 minutos. O sobrenadante foi então centrifugado a 148 000 x g durante 60 minutos. A pastilha microssomal obtida foi voltada a tornar numa suspensão em tampão de fosfato de potássio a 0,05 M a pH 7,4 e centrifugada de novo a 148 000 x g durante 60 minutos. A pastilha resultante foi voltada a tornar numa suspensão em tampão de fosfato, dividida em alíquotas, e armazenada a -40 °C.

Foi realizada uma dosagem de aromatase placentária humana numa mistura de incubação consistindo de:

tampão de fosfato a 12,5 mM (KH_2PO_4 a 12,5 mM, EDTA a 1 mM, ditionitrotol a 1,6 mM e 1,0 g/L de albumina; pH 7,5), NADPH ($2,4 \times 10^{-4}$ M), 1β - ^3H androstenediona (1×10^{-7} M) e a concentração apropriada do inibidor desejado. A dosagem foi iniciada pipetando a quantidade apropriada, 50-500 μg , da preparação de microssoma placentário humano para a mistura de incubação. A mistura foi incubada a 37 °C durante 20 minutos e a incubação foi parada pela adição de 6 volumes de clorofórmio. As amostras foram imediatamente agitadas com vórtex e centrifugadas. A fase aquosa foi cuidadosamente removida de forma a evitar-se a contaminação com clorofórmio. A fase aquosa foi tratada com um volume igual de uma suspensão aquosa a 5% de carvão para se remover qualquer substrato não extraído pelo clorofórmio. Após centrifugação, foi contada uma alíquota da fase aquosa num contador de cintilação líquida. Foi calculada a actividade enzimática para cada concentração de inibidor como uma percentagem do veículo de controlo, que foi arbitrariamente definida como 100%. Portanto, a inibição enzimática relativa foi expressa como uma percentagem: 100% menos a % da actividade enzimática com o inibidor presente.

A actividade inibidora da aldosterona sintetase para a redução da lesão cardíaca *in vivo* pode ser avaliada como se segue:

O protocolo é quase idêntico ao previamente descrito (veja-se Rocha et al., *Endocrinology*, Vol. 141, pp. 3871-3878 (2000)) com modificações pequenas. Os ratos

foram alojados em gaiolas individuais e foi-lhes dado NaCl a 0,9% como fluído para beber *ad libitum* ao longo da experiência. Três dias mais tarde, os ratos foram colocados num dos três protocolos de dosagem. O Grupo 1 (controlo) recebeu L-NAME durante 14 dias, e no dia 11 do tratamento com L-NAME, foi implantada subcutaneamente (s.c.) em cada animal uma mini-bomba osmótica contendo apenas soro fisiológico. O Grupo 2 (L-NAME/Ang II) recebeu L-NAME durante 14 dias, e no dia 11 do tratamento com L-NAME, foi implantada s.c. em cada animal uma mini-bomba osmótica contendo Ang II. O Grupo 3 (L-NAME/Ang II/composto de teste) foi tratado similarmente ao Grupo 2, mas recebeu composto de teste (4 mg/kg/dia) oralmente uma vez ao dia. O composto de teste foi dissolvido em água destilada e foi dado por sonda esofágica; ao passo que os Grupos 1 e 2 receberam o veículo. A experiência foi concluída no dia 14 do tratamento com L-NAME. O L-NAME (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) foi administrado na água de beber com 0,9% de NaCl, a uma concentração de 60 mg/100 mL que resultou numa tomada diária de aproximadamente 60 mg/kg. A Ang II foi administrada por via das mini-bombas osmóticas Alzet (Modelo 2001; Alza Corp., Palo Alto, CA). A mini-bomba foi implantada s.c. na nuca no pescoço. A Ang II (humana, 99% de pureza do péptido) foi adquirida a partir de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO e administrada a uma dose de 225 µg/kg/dia em soro fisiológico. A concentração de Ang II utilizada para encher a bomba foi calculada com base em: (a) a taxa média da bomba disponibilizada pelo fabricante; (b) o peso corporal dos animais no dia anterior à implantação das bombas; e (c) a dose planeada.

Os ratos foram sacrificados no dia 14. Os seus corações foram removidos e cortados em fatias através do ventrículo/aurícula em forma de "fatia de pão", rendendo três amostras das seguintes grandes regiões cardíacas: superior, média e inferior. As amostras foram fixadas em formalina a 10% tamponada. Foram cortadas secções em parafina e coradas com hematoxilina/eosina. Um único investigador, que estava cego em relação aos grupos experimentais, observou as lâminas. Foi analisada uma lâmina por rato de cada uma das três grandes regiões cardíacas amostradas. As zonas cardíacas (ventrículos esquerdo e direito e o septo) foram avaliadas separadamente. A secção inteira foi avaliada histologicamente em relação à presença de lesão no miocárdio (independentemente da gravidade) conforme evidenciado pela presença de necrose no miócito, células inflamatórias, hemorragia e ruptura geral nos tecidos. A avaliação dos dados histológicos foi efectuada comparando os Grupos 2 e 3, isto é, ANG II com ou sem composto de teste.

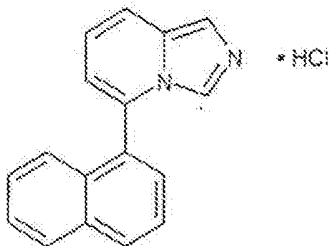
Como ilustrativo da invenção, o composto do Exemplo 1 inibe a actividade da aldosterona sintetase com um valor de IC_{50} de cerca de 50 nM.

Os nossos compostos apresentam alta afinidade, selectividade, potência melhorada bem como boas biodisponibilidade oral, perfil farmacocinético e segurança. Além disso, eles apresentam longa duração de acção, e tolerabilidade a longo termo.

Os seguintes Exemplos têm a intenção de ilustrar a invenção e não são para serem entendidos como sendo suas limitações. Se não for mencionado de outra forma, todas as evaporações foram realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 5 e 50 mmHg. A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida foi confirmada por métodos analíticos padronizados, por exemplo, microanálise, ponto de ebulição (p.e.), ponto de fusão (p.f.) e características espectroscópicas, por exemplo, MS, I.V., RMN. As abreviaturas utilizadas são as convencionais na técnica.

Exemplo 1

Cloridrato de 5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina.



A. Imidazo[1,5-a]piridino-3-tiol.

Foi adicionado lentamente isotiocianato de fenilo (22 mL, 0,184 mol) a uma solução de 2-(aminometil)-piridina (19 mL, 0,184 mol) em xilenos (180 mL) com arrefecimento por gelo. A solução resultante foi aquecida até refluxo durante 3 horas, e então deixada arrefecer até à tempe-

ratura ambiente de um dia para o outro. A suspensão resultante foi arrefecida até 0 °C e o sólido foi recolhido por filtração. O sólido foi lavado com tolueno e éter, e secado sob vácuo para render imidazo[1,5-a]piridino-3-tiol na forma de um sólido verde: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 12,9 (br s, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,5, 0,9$, 1H), 7,21 (d, $J = 9,3$, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 9,3, 6,3$, 1H), 6,59 (dt, $J = 7,5, 0,9$); MS ($M+1$)⁺ 151.

B. 3-Etilsulfanil-imidazo[1,5-a]piridina.

Um balão de fundo redondo de 250 mL foi carregado com acetona (92 mL), o composto do título A, imidazo[1,5-a]piridino-3-tiol (21,26 g, 0,141 mol), carbonato de potássio (39,14 g, 0,283 mol) e iodeto de etilo (12,4 mL, 0,155 mol). A suspensão resultante foi aquecida a 45 °C durante 12 horas. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com acetona e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado sob vácuo através de uma coluna de Vigreux de 6 cm para render 3-etilsulfanil-imidazo[1,5-a]piridina (p.e. 168-172 a 2,1 mmHg) na forma de um óleo amarelo: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (dd, $J = 6,6, 0,6$, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,76 (dd, $J = 9,0, 6,3$, 1H), 6,64 (app, t, $J = 6,3$, 1H), 2,95 (q, $J = 7,2$, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$, 3H); MS ($M+1$)⁺ 179.

**C. 3-Etilsulfanil-5-tributilestanil-imidazo-
[1,5-a]piridina.**

Foi adicionado lentamente *n*-butil-lítio (1,6 M, 4,2 mL, 6,7 mmol) a uma solução do composto do título B, 3-etilsulfanil-5-metil-imidazo[1,5-a]piridina (1,14 g, 6,4 mmol) em THF anidro (7 mL) a -78 °C. A solução resultante foi agitada a -78 °C durante 1 hora e foi-lhe adicionado cloreto de tributilestano (2,0 mL, 7,4 mmol). A mistura reaccional foi agitada a -78 °C durante mais 1 hora, e então deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção foi parada pela adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (15 mL) e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com uma solução aquosa de fluoreto de potássio (3 M, 20 mL), secados sob sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" sobre sílica utilizando acetato de etilo a 10% em hexanos como eluente para render 3-etilsulfanil-5-tributilestanil-imidazo[1,5-a]piridina na forma de um óleo negro: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 1,2, 1H), 6,71 (dd, J = 6,3, 1,5, 1H), 6,63 (dd, J = 8,7, 6,3, 1H), 2,98 (q, J = 7,4, 2H), 1,58-1,48 (m, 6H), 1,40-1,17 (m, 15H), 0,88 (t, J = 7,5, 9H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 140,27, 133,53, 132,20, 124,88, 124,76, 124,63, 121,89, 118,77, 118,65, 118,56, 32,22, 29,66, 29,37, 29,30, 29,22, 27,94, 27,79, 27,68, 27,42, 15,59, 15,52, 14,83, 14,12, 14,03, 12,71, 12,65; MS (M+1)⁺ 465, 466, 467, 468, 469 (padrão do isótopo de estanho).

**D. 3-Etilsulfanil-5-naftalen-1-il-imidazo-
[1,5-a]piridina.**

A uma solução do composto do título C, 3-etilsulfanil-5-tributilestanil-imidazo-[1,5-a]piridina (550 mg, 1,18 mmol) em 1,4-dioxano (8 mL), foi adicionado 1-bromonaftaleno (0,18 mL, 1,29 mmol) seguido de *tris*(dibenzi-lidenoacetona)dipaládio(0) (38 mg, 0,041 mmol), *tri-t*-butilfosfina (80 µL, 0,329 mmol) e fluoreto de cézio (396 mg, 2,6 mmol). A suspensão foi aquecida a 100 °C sob azoto num tubo selado durante dois dias. A mistura foi arrefecida, diluída com éter etílico e filtrada através de uma pastilha de sílica pequena. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" sobre sílica utilizando acetato de etilo a 10% em hexanos para render 3-etilsulfanil-5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina na forma de um óleo de cor âmbar: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,01 (dd, J = 7,5, 1,8, 1H), 7,93 (d, J = 8,1, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,41-7,32 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 9,0, 6,6, 1H), 6,51 (dd, J = 6,6, 1,2, 1H), 2,66 (q, J = 7,2, 2H), 0,86 (t, J = 7,2, 3H); MS (M+1)⁺ 305.

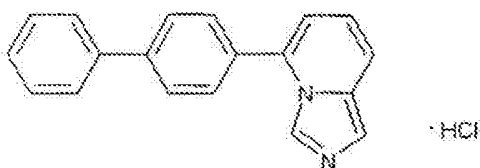
**E. Cloridrato de 5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]-
piridina.**

Foi adicionada uma suspensão de níquel de Raney (1 mL, Fluka N.º de Cat. 83440) a uma solução do composto do título D, 3-etilsulfanil-5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]-

piridina (268 mg, 0,88 mmol) em etanol (15 mL) e aqueceu-se até refluxo de um dia para o outro. Foi adicionado mais níquel de Raney (1 mL), e a mistura reaccional foi aquecida até refluxo durante mais três dias, até que a MS mostrou o completo desaparecimento do material de partida. O catalisador foi retirado por filtração e lavado com etanol. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" sobre sílica utilizando éter etílico como eluente para render 5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina na forma de uma película de cor âmbar. Foi preparado o sal cloridrato em acetona pela adição de uma solução etérea de HCl (1,2 eq.). O precipitado resultante foi recristalizado a partir de acetonitrilo para render cloridrato de 5-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina (p.f. 222-223 °C): RMN de ^1H (MeOH- D_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, J = 16,3, 1H), 8,04 (d, J = 17, 1H), 7,98-7,70 (m, 2H), 7,61 (dt, J = 5,6, 1,2, 1H), 7,53-7,40, (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,7, 1H); RMN de ^{13}C (MeOH- D_4) δ 135,8, 135,53, 132,84, 132,68, 131,96, 130,34, 130,13, 129,81, 129,11, 128,15, 127,04, 126,18, 125,60, 124,79, 120,93, 119,43, 116,50, 112,96; MS (M+1) $^+$ 245.

Exemplo 2

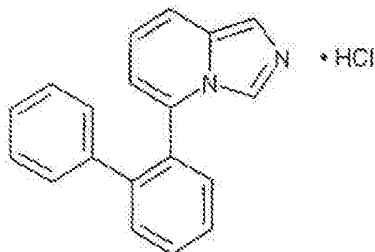
Cloridrato de 5-bifenil-4-il-imidazo[1,5-a]piridina.



O composto do título foi preparado de forma análoga ao Exemplo 1 (p.f. 240-242 °C): RMN de ^1H (MeOH- D_4) δ 9,43 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,5$, 1H), 7,93-7,82 (m, 5H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 6,0, 0,9$, 1H); RMN de ^{13}C (MeOH- D_4) δ 145,11, 141,09, 137,29, 132,94, 131,80, 130,29, 130,19, 129,32, 128,16, 126,36, 125,42, 119,26, 118,84, 112,72; MS $(\text{M}+1)^+$ 271.

Exemplo 3

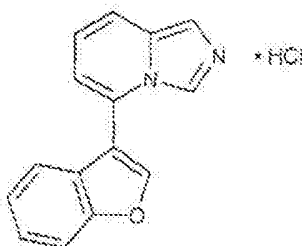
Cloridrato de 5-bifenil-2-il-imidazo[1,5-a]piridina.



O composto do título foi preparado de forma análoga ao Exemplo 1 (p.f. 200-201 °C): RMN de ^1H (MeOH- D_4) δ 8,75 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,79-7,35 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,33 (dd, $J = 6,8, 2,4$, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,17-7,12 (m, 3H); RMN de ^{13}C (MeOH- D_4) δ 142,64, 140,92, 137,14, 132,71, 132,32, 132,23, 131,95, 131,18, 129,94, 129,58, 129,26, 129,14, 129,04, 125,91, 125,70, 121,22, 118,73, 112,49; MS $(\text{M}+1)^+$ 271.

Exemplo 4 - Referência

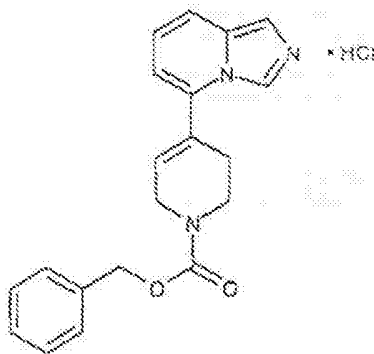
Cloridrato de 5-benzofuran-3-il-imidazo[1,5-a]piridina.



O composto do título foi preparado de forma análoga ao Exemplo 1 (p.f. 96-98 °C): RMN de ^1H (MeOH- D_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 9,0, 1\text{H}$), 7,72 (d, $J = 6,0, 1\text{H}$), 7,58 (d, $J = 9,0, 1\text{H}$), 7,50 (t, $J = 6,0, 1\text{H}$), 7,41 (m, 3H); MS (M+1) $^+$ 234.

Exemplo 5 - Referência

Cloridrato do éster benzílico do ácido 4-imidazo[1,5-a]piridin-5-il-3,6-di-hidro-2H-piridino-1-carboxílico.

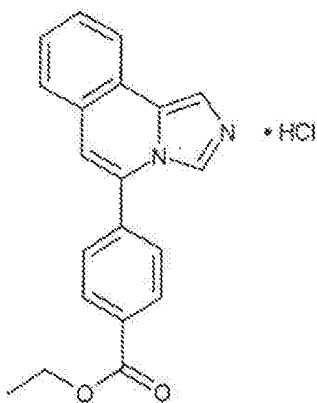


O composto do título foi preparado de forma

análoga ao Exemplo 1 (p.f. 149-152 °C): RMN de ^1H (MeOH- D_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,05 (d, $J = 5,8$, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,60 (s, 2H); MS $(\text{M}+1)^+$ 333.

Exemplo 6

Cloridrato do éster etílico do ácido 4-imidazo-[5,1-a]isoquinolin-5-il-benzóico.

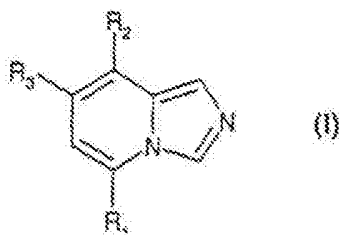


O composto do título foi preparado de forma análoga ao Exemplo 1: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 8,1$, 2H), 8,07 (d, $J = 6,4$, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,63 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,56 (t, $J = 7,4$, 1H), 7,46 (t, $J = 7,3$, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,45 (t, $J = 7,1$, 3H); MS $(\text{M}+1)^+$ 316.

Lisboa, 29 de Agosto de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a Fórmula (I)



em que

R₁ é um radical arilo com a Fórmula



na qual

R₄ é cicloalquilo, arilo ou heterociclílo; ou

R₄ é alquilo, alcoxilo, hidroxilo, halogéneo ou trifluorometilo substituído opcionalmente, com a condição de que ambos os R₅ e R₆ não sejam hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, halogéneo, ciano, alcoxilo ou trifluorometilo; ou

R₄ e R₆ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático com 5 ou 6 membros, com a condição de que R₄ e R₅ estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro; ou

R_4 e R_5 combinados são alquilenos que, tomado conjuntamente com os átomos de carbono aos quais está ligado, forma um anel de 4 a 7 membros com a condição de que R_4 e R_5 estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro;

R_6 é hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo ou carbamoilo;

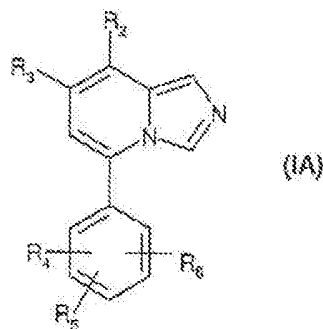
R_2 e R_3 são, independentemente, hidrogénio, trifluorometilo ou alcoxilo; ou

R_2 e R_3 combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros; ou

R_2 e R_3 combinados são alquilenos que, tomado conjuntamente com os átomos de carbono aos quais está ligado, forma um anel com 4 a 7 membros;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1 com a Fórmula (IA)



em que

R_2 e R_3 são, independentemente, hidrogénio, trifluorometilo ou alcóxilo; ou

R_2 e R_3 combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros; ou

R_2 e R_3 combinados são alquilenos que, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel com 4 a 7 membros;

R_4 é cicloalquilo, arilo ou heterociclilo; ou

R_4 é alquilo substituído opcionalmente, alcóxilo, hidroxilo, halogénio ou trifluorometilo, com a condição de que ambos os R_5 e R_6 não sejam hidrogénio;

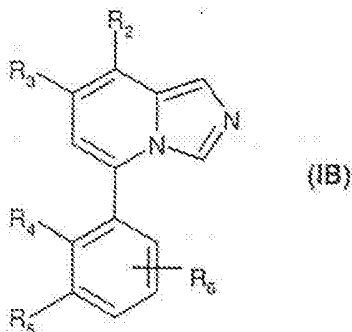
R_5 é hidrogénio, halogénio, ciano, alcóxilo ou trifluorometilo; ou

R₄ e R₅ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros, com a condição de que R₄ e R₅ estejam ligados a átomos de carbono adjacentes um ao outro;

R₆ é hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo ou carbamoilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a Reivindicação 2 com a Fórmula (IB)



em que

R₂ e R₃ são, independentemente, hidrogénio, trifluorometilo ou alcoxilo; ou

R₂ e R₃ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel aromático ou heteroaromático com 5 a 6 membros;

R_4 é cicloalquilo, arilo ou heterociclilo; ou

R_4 é hidroxilo, halogéneo ou trifluorometilo, com a condição de que ambos os R_5 e R_6 não sejam hidrogénio;

R_5 é hidrogénio, halogéneo, ciano, alcoxilo ou trifluorometilo; ou

R_4 e R_5 combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros;

R_6 é hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior substituído opcionalmente, amino substituído opcionalmente, alcoxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, sulfonilo ou carbamoilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 3, em que

R_2 e R_3 são hidrogénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 3, em que

R₄ é arilo ou heteroarilo monocíclico;

R₅ é hidrogénio;

R₆ é hidrogénio, halogéneo, ciano, trifluorometilo ou alcóxido;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 3, em que

R₄ e R₅ combinados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um anel, substituído opcionalmente, aromático ou heteroaromático, com 5 ou 6 membros;

R₆ é hidrogénio, halogéneo, ciano, trifluorometilo ou alcóxido;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 1 que é seleccionado a partir de:

5-Naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]piridina;

5-Bifenil-4-il-imidazo[1,5-a]piridina;

5-Bifenil-2-il-imidazo[1,5-a]piridina; e

Éster etílico do ácido 4-imidazo[5,1-a]isoquino-
lin-5-il-benzóico;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 7, para utilização como um medicamento.

9. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 7 para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 1 em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de agente anti-obesidade, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico ou agente hipolipidémico para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase.

11. Composto de acordo com a Reivindicação 1 para o tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em par-

ticular insuficiência renal crônica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

12. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1 em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

13. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1 em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de agente anti-obesidade, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico ou agente hipolipidémico.

14. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 11 ou 12 para o tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, doenças coronárias, pós-enfarte do miocárdio, reestenose, formação acrescida de colagénio, fibrose, e remodelação a seguir à hipertensão, disfunção endotelial, insuficiência renal, nefropatia, síndrome X e obesidade.

15. Combinação, compreendendo um composto da Reivindicação 1 e outro agente terapêutico seleccionado a partir de um agente anti-obesidade, agente anti-hipertensivo, agente inotrópico ou agente hipolipidémico.

16. Combinação de acordo com a Reivindicação 15, para utilização como um medicamento.

17. Combinação de acordo com a Reivindicação 15, para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase.

18. Combinação de acordo com a Reivindicação 17, em que as condições associadas com a actividade da aldosterona sintetase são seleccionadas a partir de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, reestenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-enfarte do miocárdio, doenças coronárias, formação acrescida de colagénio, fibrose e remodelação a seguir à hipertensão e disfunção endotelial.

Lisboa, 29 de Agosto de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4586732 A
- US 4617307 A
- US 5637349 A
- WO 0127107 A, Ahmad

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- BROWNE et al. *J. Med. Chem.*, 1991, vol. 34, 725-736
- MCOMIE. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press, 1973
- GREENE; WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, Inc, 1999
- Principles of Enzyme Kinetics. Butterworth & Co, 1976
- STEELE et al. *Steroids*, 1987, vol. 50, 147-161
- ROCHA et al. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, 3871-3878