

(11) Número de Publicação: **PT 2007770 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 498/04 (2007.10) **C07D 513/04** (2007.10)
A61K 31/4188 (2007.10) **A61P 5/40**
(2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.04.12	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2006.04.12 CH 62006	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.12.31	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.09.08 204/2010	PETER HEROLD	CH
	ROBERT MAH	CH
	STEFAN STUTZ	CH
	ALEKSANDAR STOJANOVIC	CH
	STJEPAN JELAKOVIC	CH
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

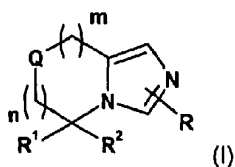
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS IMIDAZO**

(57) Resumo:

O PEDIDO REFERE-SE A NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DA FÓRMULA GERAL (I) E SEUS SAIS, PREFERIVELMENTE SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, NOS QUAIS R, R1, R2, Q, M E N TÊM OS SIGNIFICADOS EXPLICADOS EM DETALHE NA DESCRIÇÃO, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E O USO DESTES COMPOSTOS COMO MEDICAMENTOS, EM PARTICULAR COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA-SINTASE.

RESUMO**"COMPOSTOS IMIDAZO"**

O pedido refere-se a novos compostos heterocíclicos da fórmula geral (I)



e seus sais, preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis, nos quais R, R¹, R², Q, m e n têm os significados explicados em detalhe na descrição, um processo para a sua preparação e o uso destes compostos como medicamentos, em particular como inibidores de aldosterona-sintase.

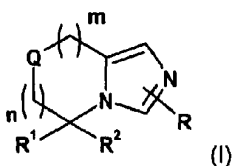
DESCRIÇÃO**"COMPOSTOS IMIDAZO"**

A invenção diz respeito a novos compostos heterocíclicos, processos para a preparação dos compostos, produtos farmacêuticos que os contêm, e seu uso como ingredientes farmacêuticos activos, especialmente como inibidores de aldosterona-sintase.

Compostos de imidazo bicíclicos úteis como inibidores de aldosterona-sintase são conhecidos a partir de e.g. WO 2005/118541, WO 01/76574. JP 9071586, WO 2004/014914, WO 2005/118581 e WO 2005/118557. Os compostos aqui descritos consistem somente de átomos de carbono no anel condensado ao imidazole ou no caso de WO 2004/014914 um átomo de azoto está presente no anel condensado ao imidazole.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz primeiramente respeito a compostos de fórmula geral



na qual

R é deutério, halogéneo ou hidrogénio;

R¹ é aril-alquilo C₀-C₄ ou heterociclíl-alquilo C₀-C₄, grupos esses que podem ser substituídos por 1-4 alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₈)carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo não substituído ou substituído, hidroxil, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

pelo que heterociclilo representa um sistema em anel monocíclico, de 4-8 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, um sistema em anel bicíclico, de 7-12 membros, parcialmente saturado ou insaturado, e também um sistema em anel tricíclico, de 9-12 membros, parcialmente saturado ou insaturado, o qual compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível para um átomo de N, O ou S adicional estar presente num anel, e pelo que arilo representa um hidrocarboneto aromático mono, bi ou tricíclico concordando com a regra de Hückel que geralmente compreende 6-14 átomos de carbono,

R² é

a) deutério, halogéneo, hidroxil, ciano ou hidrogénio;

ou

b) alcenilo C₂-C₈, alcinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₄)carbonil-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₄)carbonilo, aril-alquilo C₀-C₄, carboxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ ou heterociclíl-alquilo C₀-C₄, grupos esses que podem ser substituídos por

1-4 alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₈)carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo não substituído ou substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo não substituído ou substituído, hidroxil, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxil ou trifluorometil;

Q é oxigénio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

onde

m e n não são simultaneamente 0;

e seus sais, preferivelmente seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O termo arilo representa um hidrocarboneto aromático mono, bi ou tricíclico concordando com a regra de Hückel que geralmente compreende 6-14, preferivelmente 6-10, átomos de carbono, e é por exemplo fenil, naftil, e.g. 1- ou 2-naftil ou antracênil. Arilo tendo 6-10 átomos de carbono, em particular fenil ou 1- ou 2-naftil, são preferidos. Os grupos indicados podem ser não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, e.g. uma ou duas vezes, caso em que o substituinte pode estar em qualquer posição, e.g. na posição *o*, *m* ou *p* do grupo fenil ou na posição 3 ou 4 do grupo 1- ou 2-naftil, e também pode estar presente uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes. Exemplos de substituintes nos grupos arilo ou nos grupos preferidos fenil ou naftil

são: alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₈)carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo facultativamente substituído, hidroxí, nitro, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

Aril-alquilo C₀-C₄ é por exemplo fenilo, naftilo ou benzilo.

O termo heterociclilo representa um sistema em anel monocíclico, de 4-8 membros, particularmente preferivelmente de 5 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, representa um sistema em anel bicíclico de 7-12 membros, particularmente preferivelmente de 9-10 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, e também representa um sistema em anel tricíclico de 9-12 membros parcialmente saturado ou insaturado, o qual compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível para um átomo de N, O ou S adicional estar presente num anel. Os referidos grupos podem ser não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, e.g. uma ou duas vezes, e também pode estar presente uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes. Exemplos de substituintes nos grupos heterociclilo são: alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₈)carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo facultativamente substituído, hidroxí, nitro,

óxido, oxo, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

Heterociclil-alquilo C₀-C₄ saturado é por exemplo azepanilo, azetidinilo, aziridinilo, 3,4-di-hidroxi-pirrolidinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, dioxanilo, [1,4]dioxepanilo, dioxolanilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, ditianilo, ditiolanilo, 2-hidroxi-metilpirrolidinilo, 4-hidroxi-piperidinilo, 3-hidroxi-pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metilpiperidinilo, 1-metilpirrolidinilo, morfolinilo, oxatianilo, oxepanilo, 2-oxo-azepanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-tetra-hidropirimidinilo, 4-oxo-tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo, tiepanilo ou tiomorfolinilo.

Heterociclil-alquilo C₀-C₄ bicíclico parcialmente saturado é por exemplo 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuranilo ou 4,5,6,7-tetra-hidrobenzotiazolilo.

Heterociclil-alquilo C₀-C₄ bicíclico insaturado é por exemplo benzofuranilo, benzimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo ou isoquinolinilo.

Heterociclil-alquilo C_0 - C_4 monocíclico insaturado é por exemplo imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo ou tiofenilo.

Alcenilo C_2 - C_8 é por exemplo etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, butenilo secundário, butenilo terciário, ou um grupo pentenilo, hexenilo ou heptenilo.

Alcinilo C_2 - C_8 é por exemplo etinilo, propinilo, butinilo, ou um grupo pentinilo, hexinilo ou heptinilo.

Alcoxi C_1 - C_8 é por exemplo alcoxi C_1 - C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundário, butoxi terciário ou pentoxi, mas pode também ser um grupo hexoxi ou heptoxi.

Alcoxi C_1 - C_8 -carbonilo é preferivelmente alcoxi C_1 - C_4 -carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, butoxi secundário-carbonilo ou butoxi terciário-carbonilo.

(Alcoxi C_1 - C_4)carbonil-alquilo C_1 - C_4 é por exemplo metoxycarbonilmetilo ou etoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo ou 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo ou 3-etoxycarbonilpropilo ou 4-etoxycarbonilbutilo.

Alquilo C_1 - C_8 pode ser de cadeia linear ou

ramificada e/ou em ponte e é por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundário, butilo terciário, ou um grupo pentilo, hexilo ou heptilo.

(Alquil C₀-C₈)carbonilo é por exemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, (butil secundário)-carbonilo ou (butil terciário)carbonilo.

Carboxi-alquilo C₁-C₄ é por exemplo carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- ou 3-carboxipropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-etilbutilo ou 4-carboxibutilo, em particular carboximetilo.

Cicloalquilo C₃-C₈ é preferivelmente cicloalquilo de 3, 5 ou 6 membros, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo.

Halogéneo é por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os grupos de compostos mencionados abaixo não são para serem olhados como fechados; pelo contrário, partes destes grupos de compostos podem ser trocadas por uma outra ou pelas definições dadas acima, ou ser omitidas, numa via significativa, e.g. para trocar o geral por definições mais específicas. As definições mencionadas aplicam-se dentro do âmbito e alcance dos princípios da química geral tal como, por exemplo, as valências usuais dos átomos.

R é preferivelmente deutério ou hidrogénio.

R¹ é preferivelmente arilo, muito particularmente preferivelmente fenilo mono, di ou trissubstituído, ou heterociclilo, muito particularmente preferivelmente facultativamente mono, di ou trissubstituído benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo ou tiofenilo.

R² é preferivelmente alcoxi C₁-C₈, hidroxí, alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₀-C₄, deutério, halogénio, ciano ou hidrogénio.

n é preferivelmente um número 0 ou 1. n é particularmente preferivelmente o número 1.

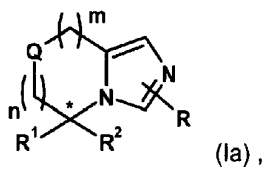
m é particularmente preferivelmente o número 1.

Substituintes preferidos para arilo ou heterociclilo são alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)-carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, ciano, halogénio, heterociclilo facultativamente substituído, nitro, óxido, trifluorometilo, trifluorometoxi ou trimetilsilanilo. Substituintes muito particularmente preferidos para arilo ou heterociclilo são acetilo, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonilo,

metoxi, nitro, oxazolilo, óxido, fenilo facultativamente substituído, tetrazolilo facultativamente substituído, tiazolilo facultativamente substituído ou tiofenilo facultativamente substituído.

É do mesmo modo preferido para R^1 ser um substituinte heterociclilo insaturado mono, di ou trissubstituído, onde os substituintes são preferivelmente seleccionados do grupo constituído por alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , (alcoxi C_1-C_8)carbonilo, (alquil C_0-C_8)carbonilo, (alquil C_1-C_8)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C_0-C_4)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo facultativamente substituído, hidroxí, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C_1-C_4)sililo, trifluorometoxi e trifluorometilo.

Os compostos particularmente preferidos da fórmula (I) são os da fórmula geral (Ia) e seus sais, preferivelmente seus sais farmacêuticamente aceitáveis,



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

* designa um átomo de carbono assimétrico.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) que possuem pelo menos um átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de enantiómeros, misturas de enantiómeros, ou racematos. Os compostos tendo um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos ou compostos meso. A invenção abrange todas estas formas. As misturas de enantiómeros, racematos, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, ou misturas de racematos diastereoméricos podem ser fraccionadas por métodos convencionais, tais como por resolução de racemato, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina, HPLC e semelhantes.

Os compostos da fórmula (Ia) têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, o qual é rotulado com "*". Um composto da fórmula (Ia) é para ser entendido como um composto tendo uma configuração específica à volta do átomo de carbono assimétrico designado. Se um método de síntese for usado e leva a compostos racémicos, a resolução do racemato é realizada de acordo com métodos convencionais, tal como via uma coluna de HPLC quirais. Os compostos da fórmula (Ia) conforme descritos na presente invenção exibem uma pronunciada actividade inibidora de aldosterona-sintase e/ou 11- β -hidroxilase. A actividade inibidora de aromatase anteriormente mencionada pode, como o perito na técnica está bem consciente e conforme descrito abaixo, ser

confortavelmente determinada usando o kit de inibição de enzima CYP19 comercial, preferivelmente o kit de inibição de alto débito CYP19/metoxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, São José, CA, USA) conforme descrito daqui em diante. No kit de inibição acima mencionado, os compostos da fórmula (Ia) mostram uma actividade que é pelo menos 10 vezes mais baixa preferivelmente 20 vezes mais baixa, mas mais preferivelmente 40 vezes mais baixa do que os compostos da fórmula (Ia) com a configuração oposta à volta do átomo de carbono assimétrico rotulado com "*". Uma actividade inibidora mais baixa corresponde a um valor CI_{50} mais alto.

Exemplo de inibição de CYP19:

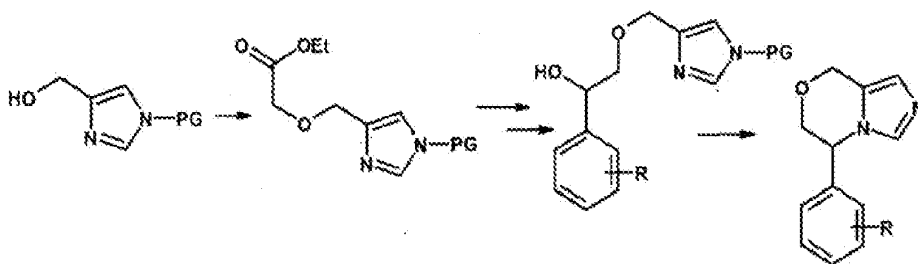
Número do Exemplo	Valor CI_{50} [nM]
18	8346,3
antípoda de 18	4,8

A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" abrange sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico e semelhantes. Sais de compostos contendo grupos que formam sal são, em particular, sais de adição de ácido, sais com bases ou mesmo, se apropriado, se dois ou

mais grupos que formam sal estiverem presentes, são sais mistos ou sais internos.

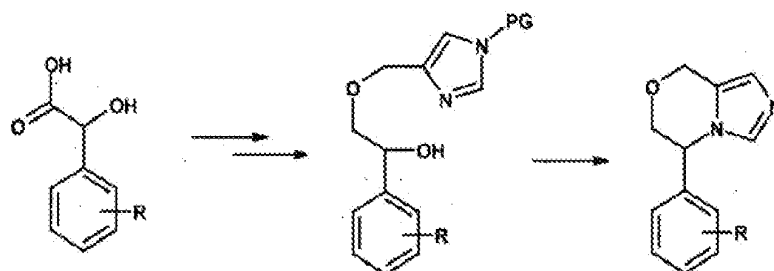
Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem ser preparados de uma maneira análoga aos processos de preparação revelados de per si na literatura (1H-imidazol-4-il)metanol por conversão em (1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de metilo seguido por uma adição de Grignard, subsequente redução (ou vice-versa) e fecho do anel (Esquema I).

Esquema I

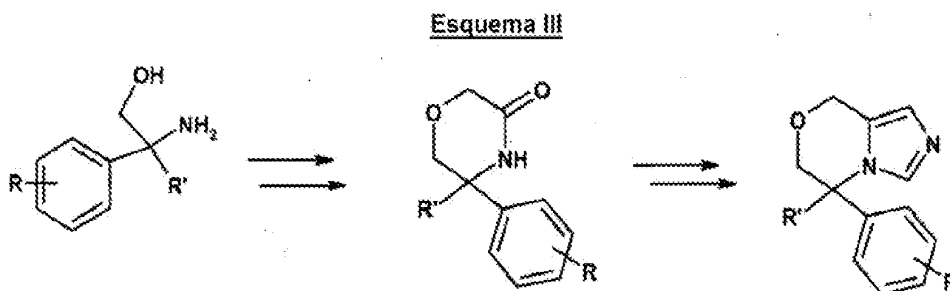


Alternativamente, os compostos da fórmula (I) ou (Ia) podem ser obtidos de uma maneira análoga aos processos de preparação revelados de per si na literatura partindo de derivados de ácido hidroxifenilacético por reacção com (1H-imidazol-4-il)metanóis seguido por uma redução e subsequente fecho do anel (Esquema II).

Esquema II



Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) que são tetrassubstituídos podem ser obtidos de uma maneira análoga aos processos de preparação revelados de per si na literatura partindo de 2-aminoetanóis adequadamente substituídos que podem ser convertidos, e.g. em analogia com *Org. Lett.*, **7(5)** (2005) 937-939, a 5-espiromorfolin-3-onas, as quais são em seguida convertidas, e.g. em analogia com o processo revelado em US 4401597, a compostos da fórmula (I) ou (Ia) (Esquema III).



Detalhes das variantes da preparação específica podem ser encontrados nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) também podem ser preparados em forma opticamente pura. A separação nos antípodas é possível por métodos conhecidos de per si, ou, preferivelmente, numa fase anterior na síntese, por formação de sal com um ácido opticamente activo tal como, por exemplo, ácido (+)- ou (-)-mandélico e separação dos sais diastereoméricos por cristalização fraccionada, ou, preferivelmente, numa fase ligeiramente tardia, por derivatização com um componente auxiliar quiral, tal como, por

exemplo, cloreto de (+)- ou (-)-canfanilo e separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou cristalização e subsequente clivagem da ligação ao auxiliar quiral. Os sais diastereoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, usando os métodos espectroscópicos do costume, com a espectroscopia de raios X de cristal único representando um método particularmente apropriado.

Os sais são principalmente os sais farmacêuticamente aceitáveis ou não tóxicos de compostos da fórmula (I) ou (Ia). Tais sais são formados por exemplo por compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxilo ou sulfo e são, por exemplo, seus sais com bases adequadas, tal como sais de metal não tóxicos derivados de metais dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tal como sais de metal alcalino, especialmente sais de lítio, sódio ou potássio, sais de metal alcalino-terroso, sais de magnésio ou cálcio por exemplo, e também sais de zinco ou sais de amónio, e adicionalmente sais formados com aminas orgânicas, tal como mono-, di- ou trialkilaminas, especialmente mono-, di- ou tri-(alkil inferior)aminas não substituídas ou substituídas por hidroxilo, ou com bases de amónio quaternário, e.g. metil-, etil-, dietil- ou trietilamina, mono-, bis- ou tris(2-hidroxil-alkil inferior)aminas, tal como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina ou 2-hidroxil-terciário-butilamina, N,N-dialkil inferior-N-(hidroxil-alkil inferior)amina, tal como

N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxi-letil)amina, ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amónio quaternário, tal como hidróxido de tetrabutílamónio. Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) contendo um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, com ácidos inorgânicos adequados por exemplo, tal como ácido halídrico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ou ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os protões, ácido fosfórico com substituição de um ou mais protões, ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico por exemplo, ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais protões, ou com ácidos orgânicos carboxílico, sulfónico ou fosfónico ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, e.g. ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, e também aminoácidos, tal como os α -aminoácidos especificados anteriormente, e também ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido 2-hidroxi-etanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 4-toluenossulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- ou 3-fosfoglicerato, glucose-6-fosfato, ácido N-ciclo-hexílsulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos acídicos, tal como ácido ascórbico. Os compostos da fórmula (I) ou (Ia)

contendo grupos acídicos e básicos também podem formar sais internos.

O isolamento e purificação também podem ser realizados usando sais farmacêuticamente não adequados.

Os compostos da fórmula (I) ou (Ia) também incluem aqueles compostos nos quais um ou mais átomos foram trocados pelos seus isótopos estáveis, não radioactivos: por exemplo, um átomo de hidrogénio por deutério.

Devido à estreita relação entre um composto livre e um composto sal, um composto definido nesta invenção inclui a sua forma sal, na medida em que isto é possível e apropriado.

Aldosterona é uma hormona esteroideal que é sintetizada nas células glomerulosas da zona do córtex adrenal pela enzima aldosterona-sintase (CYP11B2). A produção e secreção de aldosterona é regulada pela hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina II, iões potássio e sódio. A principal função biológica da aldosterona é a regulação do equilíbrio do sal, com a aldosterona a controlar a reabsorção de iões sódio do filtrado renal e a secreção de iões potássio no filtrado renal. O estado de secreção excessiva de aldosterona, também chamado hiperaldosteronismo, pode levar a pressão sanguínea alta, hipocaliemia, alcalose, fraqueza muscular, poliúria, poli-dipsia, edemas, vasculite, formação aumentada de colagénio, fibrose e disfunção endotelial.

Os compostos químicos descritos inibem a enzima citocromo P450 aldosterona-sintase (CYP11B2) e podem por conseguinte ser usados para tratar estados induzidos por aldosterona. Os compostos descritos podem ser empregues para prevenção, para retardamento da progressão de ou tratamento de estados tais como hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda e - em particular - crónica, restenose cardiovascular, aterosclerose, síndrome metabólica (síndrome X), adiposidade (obesidade), vasculite, hiperaldosteronismo primário e secundário, nefropatia, enfarte do miocárdio, doença cardíaca da coronária, formação aumentada de colagénio, fibrose, alterações no tecido vascular e coronário (remodelação) secundárias a pressão sanguínea alta, disfunção endotelial, e edemas secundários a cirrose, nefrose e insuficiência cardíaca congestiva.

Cortisol é uma hormona esteroideal que é sintetizada quase exclusivamente na zona de células fasciculadas do córtex adrenal pela enzima citocromo P450 11- β -hidroxilase (CYP11B1). A produção de cortisol é regulada por ACTH. A função biológica primária do cortisol é regular a produção e a provisão de hidratos de carbono para o cérebro e outros tecidos metabolicamente activos. A produção e secreção aumentada de cortisol é uma resposta fisiológica normal ao stresse e conduz à mobilização essencial de gorduras, proteínas e hidratos de carbono para cobrir a procura aumentada de energia física. A libertação

de cortisol cronicamente excessiva descreve a condição da síndrome de Cushing. A síndrome de Cushing pode ocorrer por um lado como resultado da hipersíntese de cortisol, a qual pode ser gerada por um tumor adrenocortical, ou por outro lado como consequência da estimulação excessiva do córtex adrenal por ACTH. A primeira forma é referida como hipercortisolismo primário, a segunda forma como hipercortisolismo secundário. Uma excessiva e persistente secreção de cortisol pode também acompanhar uma resposta de stresse, a qual pode conduzir a depressão e a supressão do sistema imune.

Os compostos químicos descritos nesta invenção inibem a enzima 11- β -hidroxilase (CYP11B1) e pode por conseguinte, devido à inibição da síntese de cortisol, ser empregue para a prevenção, para o retardamento da progressão ou para o tratamento da síndrome de Cushing e também as consequências físicas e mentais da excessiva e persistente secreção de cortisol em estados de stresse.

A inibição de aldosterona-sintase (CYP11B2), bem como de 11- β -hidroxilase (CYP11B1) e aromatase (CYP19) pelos compostos aqui descritos pode ser medida pelo seguinte ensaio *in vitro*.

A linha celular NCI-H295R foi originalmente derivada de um carcinoma adrenal e foi subsequentemente caracterizada na literatura para a secreção induzível de hormonas esteroidais e presença de enzimas chaves neces-

sárias para a esteroidogênese. Estas incluem CYP11A (clivagem da cadeia lateral de colesterol), CYP11B1 (esteróide-11- β -hidroxilase), CYP11B2 (aldosterona-sintase), CYP17 (esteróide-17 α -hidroxilase e 17,20 liase), CYP19 (aromatase), CYP21B2 (esteróide-21-hidroxilase) e 3 β -HSD (hidroxiesteróide-desidrogenase). As células têm as características fisiológicas de células adrenais fetais humanas não diferenciadas zonalmente, com a capacidade de produzir hormonas esteróides de cada uma das três zonas fenotipicamente distintas encontradas no córtex adrenal do adulto.

As células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) são cultivadas em meio Ham F12 de Eagle modificado de Dulbecco (DME/F12) que é suplementado com soro Ultroser SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, França) bem como insulina, transferrina, selenite (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) e antibióticos em recipientes de cultura celular de 75 cm² a uma temperatura de 37°C e uma atmosfera humidificada de ar 95%/CO₂ 5%. As células são subsequentemente transferidas para uma placa de 24 cavidades e semeadas na presença de meio DME/F12 que é suplementado com albumina de soro bovino 0,1% em vez de soro Ultroser SF. O experimento é iniciado pela incubação das células durante 72 horas em meio DME/F12 suplementado com albumina de soro bovino 0,1% e compostos de teste na presença de agentes estimuladores de células. O composto de teste é adicionado numa concentração no intervalo de 0,2 nanomolar até 20 micromolar. Angiotensina-II (e.g. numa concentração 10 ou 100 nanomolar), iões potássio (e.g. a 16

milimolar), foforescolina (e.g. a 10 micromolar) ou uma combinação de dois agentes podem servir como agentes estimuladores de células. A secreção celular de aldosterona cortisol, corticosterona e estradiol/estrona no meio de cultura celular pode ser quantitativamente avaliada com radioimunoensaios e anticorpos específicos comercialmente disponíveis (e.g. Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) de acordo com as instruções do fabricante.

O grau de secreção de um esteróide selectivo é usado como medida da actividade da enzima, respectivamente inibição da enzima, na presença ou ausência de um composto de teste. A actividade inibidora da enzima dependente da dose de um composto é reflectida numa curva de inibição que é caracterizada por um valor CI_{50} . Os valores CI_{50} para compostos de teste activos são gerados por análise de regressão linear simples para estabelecer curvas de inibição sem pesagem de dados. A curva de inibição é gerada por ajustamento de uma função logística de 4 parâmetros para os dados brutos das amostras usando a aproximação dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = mínimo

b = declive

c = CI_{50}

d = máximo

x = concentrações inibidoras

Os compostos da presente invenção mostram nos sistemas de teste *in vitro* aqui descritos actividades inibidoras com valores CI_{50} para a inibição da síntese de aldosterona no intervalo desde 10^{-4} a 10^{-10} mol/L, e valores CI_{50} para a inibição da síntese de cortisol no intervalo desde 10^{-4} a 10^{-10} mol/L.

Adicionalmente, a inibição *in vitro* da actividade de aromatase dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada usando um kit de inibição de enzima CYP19 comercial. O kit de inibição de alto débito CYP19/metoxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), por exemplo, está desenhado para rastrear os inibidores potenciais da actividade catalítica de CYP19 num formato de 96 cavidades. O kit inclui enzima CYP19 humana recombinante na forma de supersomas, um substrato P450 fluorescente, um sistema de regeneração de NADPH, um tampão de reacção e um reagente de paragem. MFC, o substrato fluorogénico é rapidamente convertido pelos supersomas CYP19 a um produto altamente fluorescente 7-hidroxi-4-trifluorometil-cumarina (7-HFC). A execução do ensaio na presença de várias concentrações de compostos inibidores no intervalo desde 0,2 nanomolar até 20 milimolar ocorre de acordo com as instruções do fabricante.

A curva de inibição é gerada por ajustamento de uma função logística de 4 parâmetros para os dados brutos das amostras usando a aproximação dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimo

b = declive

c = CI_{50}

d = valores de dados máximo

x = concentrações inibidoras

A actividade de supressão de aldosterona e corticosterona de compostos aqui descritos pode ser avaliada com o seguinte protocolo *in vivo*.

Ratazanas Wistar machos adultos pesando entre 250 e 350 gramas são mantidas sob as condições usuais de 12 horas de luz e 12 horas de escuridão a uma temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. No primeiro dia do experimento, os animais recebem uma injeção subcutânea de um produto ACTH de depósito numa dose de 1,0 mg/kg de peso (SYNACTHEN-Depot, Novartis, Basileia, CH) 16 horas antes da administração de um composto de teste. Estudos piloto mostraram que esta dose de ACTH aumentaram significativamente os níveis de aldosterona e corticosterona no plasma por 5 a 20 vezes ao longo de um período de pelo menos 18 horas. Um método alternativo para estimular a secreção de aldosterona consiste na sujeição de ratazanas a uma dieta de sal baixo durante 48 horas e aplicando a furosemida diurética a 10 mg/kg por administração subcutânea ou intraperitoneal 16 horas, respectivamente 2 horas, antes do início do

experimento. No segundo dia do experimento, os animais são divididos em grupos de teste de 5 animais e sujeitos a uma primeira sangria 1 hora antes da administração do composto de teste. Subsequentemente, e 16 horas depois da injeção do produto ACTH, os animais receberam ou veículo ou composto de teste dissolvido em veículo num intervalo de dose variável desde 0,02 a 20 mg/kg por sondagem oral. Os animais são sangrados duas vezes mais a partir da veia subclavicular sob anestesia de isoflurano 2 e 6 horas após a dosagem. O sangue é recolhido em tubos tratados com heparina. As amostras de plasma são obtidas por centrifugação e guardadas a -20°C. Um método alternativo para sangrar os animais dependendo do tempo consiste em usar animais que estão cronicamente cateterizados na carótida o que permite a amostragem periódica de até 0,2 mL de sangue usando um AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suécia). A amostragem de sangue com o AccuSampler pode ocorrer 1 hora antes da administração de um composto de teste e 2, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas depois. As amostras de sangue são anticoaguladas com heparina e centrifugadas. As concentrações de aldosterona e corticosterona das amostras de plasma podem ser determinadas com um radioimunoensaio conforme acima descrito para os sistemas de teste *in vitro*.

A supressão selectiva de níveis de esteróide no plasma como por exemplo aldosterona em comparação com corticosterona pode servir como uma medida para a biodisponibilidade e actividade inibidora da enzima farmacodinâmica *in vivo* dos compostos aqui descritos. A avaliação

dos dados pode ocorrer relativamente à aplicação de veículo ou quantitativamente pela determinação da área sob a curva (AUC).

Exemplos de supressão de níveis de aldosterona e corticosterona:

Composto do Exemplo	Dose (mg/kg p.o.)	Níveis de aldosterona (% de alteração ⁺ às 2 h)	Níveis de corticosterona (% de alteração ⁺ às 2 h)
14	4	-58	-7
16	4	-67	-9

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

De maneira a alcançar os efeitos desejados num paciente a ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente ou entericamente, tal como, por exemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, rectalmente, subcutaneamente ou ainda por injeção directa da substância activa localmente nos tecidos ou tumores. O termo paciente abrange espécies de sangue quente e mamíferos tal como, por exemplo, humano, primata, bovino, cão, gato, cavalo, ovelha, rato, ratazana e porco. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou ser incorporados num dispositivo de administração que assegura a libertação sustentada do composto. A quantidade de substância a ser administrada

pode variar ao longo de um largo intervalo e representa cada dose eficaz. Dependendo do paciente a ser tratado ou da condição a ser tratada e do modo de administração, a dose da substância eficaz cada dia pode estar entre cerca de 0,005 e 50 miligramas por quilograma de massa corporal, mas está preferivelmente entre cerca de 0,05 e 5 miligramas por quilograma de massa corporal cada dia.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, na forma de cápsulas, pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, soluções, suspensões ou emulsões. A dose de uma forma farmacêutica sólida pode ser uma cápsula de gelatina dura usual que pode ser cheia com ingredientes activos e excipientes tais como lubrificantes e agentes de enchimento, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Uma outra forma de administração pode ser representada pela formação em comprimido da substância activa da presente invenção. A formação em comprimido pode tomar lugar com excipientes de formação de comprimido tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com ligante de goma de acácia, amido de milho ou gelatina, desintegrantes tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona (PVPP) de ligação cruzada e lubrificantes tais como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

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

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

Para administração rectal, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, supositórios. Exemplos de excipientes adequados para supositórios são óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidas ou líquidas, etc.

Para administração parentérica, os compostos podem ser formulados na forma de dosagem injectável do ingrediente activo num líquido ou suspensão. As preparações usualmente compreendem um solvente estéril fisiologicamente tolerado que pode compreender uma emulsão de água em óleo, com ou sem agente tensioactivo, e outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Óleos que podem ser usados para tais preparações são parafinas e triglicéridos de origem vegetal, animal ou sintética, tal como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. As soluções injectáveis geralmente compreendem agentes de suporte líquidos tais como, preferivelmente, água, salina, dextrose ou soluções de açúcar relacionadas, etanol e glicóis tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol.

As substâncias podem ser administradas na forma de sistema de penso transdérmico, na forma de injeção de

depósito ou implante se a formulação faz uma entrega sustentada do ingrediente activo possível. A substância activa pode ser comprimida na forma de grânulos ou em cilindros estreitos e pode ser administrada subcutaneamente ou intramuscularmente como injeção de depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos podem em adição compreender também conservantes, solubilizantes, substâncias que aumentam a viscosidade, estabilizadores, agentes molhantes, emulsionantes, adoçantes, corantes, agentes de aromatização, sais para mudar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles também podem compreender outras substâncias igualmente terapeuticamente valiosas.

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

- como combinação terapêutica na forma de um produto ou de um kit que é composto por componentes individuais consistindo de um composto aqui descrito, na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável, e pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente activo tem um efeito de abaixamento da pressão sanguínea, inotrópico, antidiabético, de redução da obesidade ou de abaixamento de lípido, que pode ser usado quer simultaneamente quer sequencialmente. O produto e o kit podem compreender instruções para uso.
- como método para uso combinado, tal como, por exemplo,

simultâneo ou em sucessão sequencial, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito, em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, e de um segundo ingrediente activo com efeito de abaixamento da pressão sanguínea, inotrópico, antidiabético, de redução da obesidade ou de abaixamento de lípido.

Os compostos aqui descritos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados em combinação com

- (i) um ou mais ingredientes activos de abaixamento da pressão sanguínea, tais como por exemplo:
- inibidores de renina tal como aliscireno;
 - bloqueadores do receptor de angiotensina II tais como candesartano, irbesartano, olmesartano, losartano, valsartano, telmisartano, etc.;
 - inibidores ACE tais como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril, etc.;
 - antagonistas de cálcio tais como nifedipina, nicaldipina, verapamil, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, per-hexilina, galopamil, etc.;
 - diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona, etc.;
 - bloqueadores do receptor de aldosterona tais como

- espironolactona, eplerenona;
- bloqueadores do receptor de endotelina tais como bosentano;
 - inibidores de fosfodiesterase tais como amrinona, sildenafil;
 - vasodilatadores directos tais como di-hidralazina, minoxidil, pinacidil, diazóxido, nitroprusside, flosequinano, etc.;
 - bloqueadores do receptor α e β tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol, etc.;
 - inibidores da endopeptidase neutra (NEP);
 - simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina;
- (ii) um ou mais agentes tendo actividade inotrópica, tal como por exemplo:
- glicósidos cardíacos tais como digoxina;
 - estimuladores do receptor β tais como dobutamina;
 - hormona tiróide tal como tiroxina;
- (iii) um ou mais agentes tendo actividade antidiabética, tal como por exemplo:
- insulinas tal como insulina aspartato, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina e outros derivados de insulina de acção rápida, média e longa e combinações;
 - sensibilizadores de insulina tais como rosiglitazona, pioglitazona;

- sulfonilureias tais como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburida, etc.;
 - biguanidas tais como metformina;
 - inibidores de glucosidase tais como acarbose, miglitol;
 - meglitinidas tais como repaglinida, nateglinida;
- (iv) um ou mais ingredientes de redução de obesidade, tais como por exemplo:
- inibidores de lipase tal como orlistat;
 - supressores do apetite tais como sibutramina, fentermina;
- (v) um ou mais ingredientes de abaixamento de lípido, tais como, por exemplo,
- inibidores de HMG-CoA-redutase tais como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.;
 - derivados de fibrato tais como fenofibrato, gemfibrozil, etc.;
 - ingredientes activos de ligação a ácido da bile tais como biliar tais como colestipol, colestiramina, colesevelamo;
 - inibidores da absorção de colesterol tal como ezetimibe;
 - ácido nicotínico tal como niacina;
- e outros agentes que são adequados para o tratamento de pressão sanguínea alta, insuficiência cardíaca ou desordens vasculares associadas com diabetes e desordens renais, tal como insuficiência renal aguda

ou crónica, em humanos e animais. Tais combinações podem ser usadas separadamente ou em produtos que compreendem uma pluralidade de componentes.

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

- (i) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de aldosterona no plasma (PAC, concentração de aldosterona no plasma);
- (ii) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de renina no plasma (PRC, concentração de renina no plasma);
- (iii) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa da actividade de renina no plasma (PRA, actividade de renina no plasma);
- (iv) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de aldosterona/renina no plasma (ARC, concentração de aldosterona renina);
- (v) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa da actividade de aldosterona/renina no plasma (ARR, razão da actividade de aldosterona para renina);
- (vi) um sistema de teste de diagnóstico que permite a determinação quantitativa do nível de cortisol no plasma (PCC, concentração de cortisol no plasma).

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

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas estão indicadas em graus Celsius, as pressões em mbar. A menos que mencionado de maneira diferente, as reacções têm lugar à temperatura ambiente. A abreviatura "Rf = xx(A)" significa por exemplo que o Rf é encontrado no sistema solvente A como tendo o valor xx. A proporção de solventes, um em relação ao outro, é sempre indicada em fracções por volume. Os nomes químicos de produtos finais e intermediários foram gerados com a ajuda do programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature).

Gradientes de HPLC sobre Hipersil BDS C-18 (5 µm); coluna: 4 × 125 mm:

- (I) água 90%*/acetonitrilo 10%* até água 0%*/acetonitrilo 100%* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 mL/min)
- (II) água 99%*/acetonitrilo 1%* até água 0%*/acetonitrilo 100%* em 10 minutos + 2 minutos (1,5 mL/min)

Gradientes de HPLC sobre Synergi 4 µm POLAR-RP 80A; coluna 4,60 × 100 mm:

- (III) água 90%*/acetonitrilo 10%* até água 0%*/acetonitrilo 100%* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 mL/min)

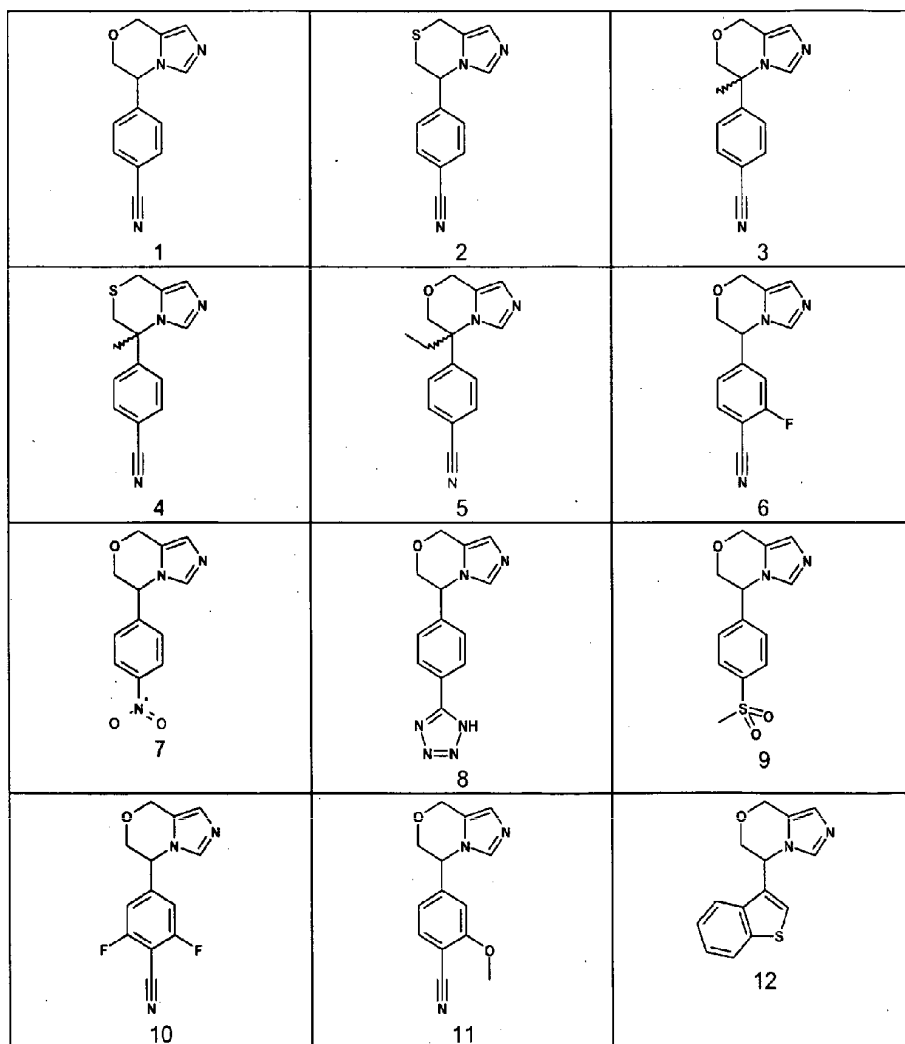
* contém ácido trifluoroacético 0,1%

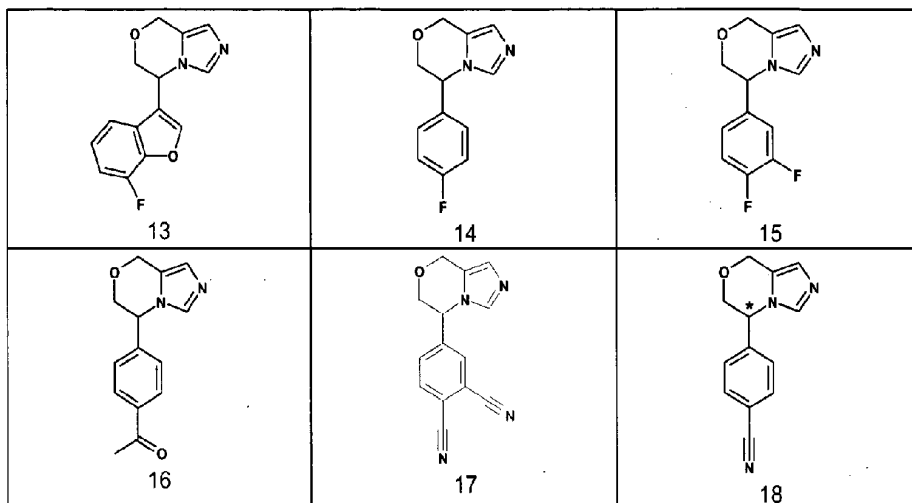
As abreviaturas usadas são como segue:

Rf razão da distância percorrida por uma substância pela
distância do eluente desde o ponto de partida na
cromatografia de camada fina

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

p.f. ponto de fusão (temperatura)



**EXEMPLO 1**

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

Uma solução de 1,00 mmol de metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etilo em 5 mL de N,N-dimetilformamida é misturada com 2,50 mmol de carbonato de cézio e aquecida a 80°C durante 6 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etilo (2x). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido a partir do resíduo na forma de cristais amarelados por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,61 (diclorometano-metanol-solução aquosa de amónia 25% 200:10:1); R_t = 3,54 (gradiente II).

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etilo

4 mmol de trietilamina e 2,00 mmol de cloreto de metanossulfonilo são adicionados a uma solução de 1,00 mmol de 4-[1-hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]-benzonitrilo em 10 mL de diclorometano a 0°C. A mistura reaccional é agitada à 0°C durante 1 hora, diluída com diclorometano, lavada com HCl 1 N, seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto mencionado em título cru é usado sem purificação posterior na fase seguinte. Rf = 0,43 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 4,46 (gradiente I).

b1) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-etil]benzonitrilo

Tetra-hidretoborato de sódio é adicionado em porções a uma solução de 1 mmol de 4-[2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetil]benzonitrilo em 12 mL de etanol a 0°C. A solução reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, em seguida vertida em gelo-água e agitada durante 15 minutos. A mistura é ajustada a pH 5 pela adição de ácido acético glacial e extraída com éter *terc*-butilmetílico (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e água salgada, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

c1) 4-[2-(1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetil]-benzonitrilo

Uma solução de 14 mmol de 4-iodobenzonitrilo [3058-39-7] em 20 mL de tetra-hidrofurano é arrefecida até -30°C, e 14,80 mmol de cloreto de i-propilmagnésio (2M em tetra-hidrofurano) são adicionados. A mistura é agitada à -30°C durante 60 minutos e uma solução, pré-arrefecida até -30°C, de 10,0 mmol de N-metoxi-N-metil-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetamida em 30 mL de tetra-hidrofurano é adicionada. A mistura é agitada à -30°C durante 30 minutos, e em seguida a mistura reaccional é aquecida até à temperatura ambiente e extinta com solução aquosa saturada de cloreto de amónio. As fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com acetato de etilo (3×). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

d1) N-Metoxi-N-metil-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetamida

Uma solução de 4,03 mmol de ácido (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acético e 4,44 mmol de hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina em 100 mL de diclorometano é misturada com 20,2 mmol de trietilamina e 4,44 mmol de anidrido cíclico do ácido propanofosfónico [68957-94-8] (50% em acetato de etilo). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e diluída com

diclorometano. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com HCl 1 M e água salgada, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido amarelado pálido a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,45 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 4,11 (gradiente I).

e1) Ácido (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acético

Uma mistura de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de etilo em 16 mL de tetra-hidrofurano e 16 mL de NaOH 2 N é agitada sob refluxo durante 18 horas. A mistura reaccional é arrefecida e o tetra-hidrofurano é separado por destilação. 20 mL de HCl 2 N são adicionados ao resíduo aquoso, e a suspensão resultante é diluída com éter *terc*-butilmetílico. O sólido é separado por filtração e o bolo do filtro é lavado com água e éter *terc*-butilmetílico e seco. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido amarelado. Rf = 0,02 (acetato de etilo-heptano 2:1); Rt = 3,86 (gradiente I).

f) (1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de etilo

58,0 mmol de hidreto de sódio (dispersão 60% em parafina) são adicionados em porções a uma solução de 30,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] em 300 mL de N,N-dimetilformamida a 20°C. A mistura é agitada a 20°C durante 1,5 horas. 50,0 mmol de bromoacetato de etilo [105-36-2] e 6,00 mmol de iodeto de potássio são adicionados, e a mistura é agitada à temperatura ambiente

durante 16 horas. Outros 58,0 mmol de hidreto de sódio e 50 mmol de bromoacetato de etilo são adicionados e a mistura é agitada outra vez durante 16 horas. A mistura reaccional é vertida em água e extraída com éter *terc*-butilmetílico (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e água salgada, secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido na forma de um óleo castanho a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,20 (acetato de etilo-heptano 2:1), R_t = 4,32 (gradiente I).

Síntese alternativa para 4-[1-hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo

b2) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-etil]benzonitrilo

1,5 mmol de fluoreto de tetrabutilamónio (solução 1 M em tetra-hidrofurano) são adicionados a uma solução de 1 mmol de 4-[1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo em 5 mL de tetra-hidrofurano, e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reaccional é em seguida diluída com água e extraída com éter *terc*-butilmetílico (2x). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do R_f por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

**c2) 4-[1-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(1-tritil-
-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo**

Uma solução de 1,27 mmol de tetracloreto de titânio em 1,5 mL de diclorometano é adicionada a uma solução de 2,61 mmol de trifluorometanossulfonato de trimetilsililo em 1 mL de diclorometano a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida arrefecida até 0°C. Uma solução de 0,83 mmol de (*terc*-butildimetilsililoxi)(4-cianofenil)acetato de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetilo e 4,17 mmol de trietilsilano em 2 mL de diclorometano é adicionada, e a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reaccional é vertida em gelo-água e extraída com acetato de etilo (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e água salgada, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do R_f por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

**d2) (*terc*-Butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)-
acetato de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetilo**

5,0 mmol de trietilamina e 1,0 mmol de anidrido cíclico do ácido propanofosfónico [68957-94-8] (50% em acetato de etilo) são adicionados a uma solução de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] e 1,0 mmol de ácido (*terc*-butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)acético em 20 mL de diclorometano. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e diluída com diclorometano. As fases são separadas e a

fase orgânica é lavada com HCl 1 M e água salgada, seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

e2) Ácido *terc*-butildimetilsilaniloxi) (4-cianofenil)-acético

Uma mistura de 1,0 mmol de (*terc*-butildimetilsilaniloxi) (4-cianofenil)acetato de metilo [435344-67-5] em 12 mL de tetra-hidrofurano, 12 mL de metanol e 12 mL de água é misturada com 4 mmol de hidróxido de lítio e agitada a 0°C durante 2 horas. 20 mL de HCl 2 N são adicionados à mistura reaccional, a qual é extraída com éter *terc*-butil-metílico (3×). As fases orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e água salgada, secas com sulfato de sódio, filtradas e evaporadas, e o composto mencionado em título cru é identificado na base do Rf. O composto mencionado em título cru é usado sem purificação posterior na fase seguinte.

b3) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-etil]benzonitrilo

20,0 mmol de hidreto de sódio (dispersão 60% em parafina) são adicionados a uma solução de 20,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-02] em 120 mL de N,N-dimetilformamida absoluta sob árgon. A mistura é aquecida a 100°C durante 1 hora e em seguida arrefecida até 40°C. Uma solução de 20,0 mmol de 4-oxiranilbenzonitrilo

[52695-39-3] em 10 mL de N,N-dimetilformamida absoluta é adicionada gota a gota a 35-40°C, e a mistura reaccional é agitada à 40°C durante 15 minutos. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em gelo-água e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e água salgada, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,29 (diclorometano-metanol 95:5); R_t = 4,26 (gradiente I).

Os compostos seguintes são preparados em analogia com o processo descrito no Exemplo 1:

- 2 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-5-il)-benzonitrilo** partindo de ácido (1-tritil-1H)-imidazol-4-ilmetilsulfanil)acético [478909-58-9].
- 6 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo** partindo de 2-fluoro-4-iodobenzonitrilo [137553-42-5].
- 7 5-(4-Nitrofenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]-oxazina** partindo de 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6].
- 9 5-(4-Metanossulfonilfenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina** partindo de 1-iodo-4-metanossulfonilbenzeno [64984-08-3].
- 10 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-2,6-difluorobenzonitrilo** partindo de 2,6-difluoro-4-iodobenzonitrilo [14743-50-3].

- 11** 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo partindo de 4-iodo-2-metoxibenzonitrilo [677777-44-5].
- 12** 5-Benzo[b]tiofen-3-il-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina partindo de 3-iodobenzo[b]tiofeno [36748-88-6].
- 13** 5-(7-Fluorobenzofuran-3-il)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina partindo de 3-bromo-7-fluorobenzofurano [1288851-92-3].
- 14** 5-(4-Fluorofenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina partindo de 2-(4-fluorofenil)oxirano [18511-62-1]. Sólido bege. Rf = 0,27 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 3,94 (gradiente II).
- 15** 5-(3,4-Difluorofenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina partindo de 2-(3,4-difluorofenil)oxirano [111991-13-0]. Sólido bege. Rf = 0,31 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 4,20 (gradiente II).
- 17** 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-ftalonitrilo partindo de 4-iodo-ftalonitrilo [69518-17-8].

EXEMPLO 3

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

2 mmol de cianeto de zinco e 5 mol% de tetraquis-(trifenilfosfina)paládio (0) são adicionados a uma solução de 1 mmol de trifluorometanossulfonato de 4-(5-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)fenilo em 20 mL

de tolueno, e a mistura é desgaseada e aquecida a 120°C durante 20 horas. A solução reaccional é arrefecida e agitada com água e éter *terc*-butilmetílico. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter *terc*-butilmetílico (2×). As fases orgânicas são combinadas e evaporadas até à secura. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do R_f por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Trifluorometanossulfonato de 4-(5-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il) fenilo

2,2 mmol de N-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) e 2,5 mmol de trietilamina são adicionados a uma solução de 2 mmol de 4-(5-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)fenol em 20 mL de diclorometano sob árgon. A solução reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida evaporada até à secura. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do R_f por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

b) 4-(5-Metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]-oxazin-5-il) fenol

Uma mistura de 3,6 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]-oxazina e 10 mL

de iodeto de trimetilsililo em 40 mL de acetonitrilo é aquecida em refluxo durante 24 horas. 10 mL de metanol são cuidadosamente adicionados e o aquecimento em refluxo é continuado durante 30 minutos. A mistura reaccional é evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

c) 5-(4-Metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

Uma mistura de 1,9 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metil-5,6,8,8a-tetra-hidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina e 3 g de dióxido de manganésio em 50 mL de tolueno é aquecida em refluxo durante 3,5 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, o sólido é separado por filtração através de Hyflo, e o filtrado é evaporado. O composto mencionado em título cru é obtido na forma de um óleo amarelo a partir do resíduo e é empregue sem purificação posterior na fase seguinte. Rf = 0,31 (dicloro-metano-metanol-solução aquosa de amónia 25% 200:10:1), Rt = 2,66 (gradiente I).

d1) 5-(4-Metoxifenil)-5-metil-5,6,8,8a-tetra-hidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

Uma solução de 31 mmol de C-[5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-il]metilamina e 31 mmol de acetal dimetílico da N,N-dimetilformamida em 50 mL de diclorometano é aquecida em refluxo durante 6 horas. A mistura reaccional é

arrefecida até à temperatura ambiente e evaporada. O composto mencionado em título cru é obtido na forma de um óleo amarelo a partir do resíduo e é empregue sem purificação posterior na fase seguinte. $R_f = 0,17$ (dicloro-metano-metanol-solução aquosa de amónia 25% 200:20:1), $R_t = 2,61$ (gradiente I).

e1) C-[5-(4-Metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-il]-metilamina

Uma mistura de 50 mmol de 3-(4-metoxifenil)-3-metil-5-[1-nitromet-(Z)-ilideno]morfolina e 5 colheres de chá cheias de níquel de Raney em 500 mL de tetra-hidrofurano e 250 mL de metanol é hidrogenada sob pressão atmosférica durante 5 horas. A mistura reaccional é filtrada através de Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto mencionado em título cru é identificado a partir do resíduo na base do R_f . O composto mencionado em título é empregue sem purificação posterior na fase seguinte.

f1) 3-(4-Metoxifenil)-3-metil-5-[1-nitromet-(Z)-ilideno]morfolina

Uma mistura de 100 mmol de [5-(4-metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]-N-nitroso-N-metil-amina, 200 mL de N,N-dimetilformamida, 50 mL de nitrometano e 115 mmol de terc-butóxido de potássio é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Ela é extinta pela adição de 20 mL de ácido acético glacial e diluída com diclorometano e água. A fase orgânica é separada, lavada

com água, seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

g) [5-(4-Metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il]-N-nitroso-N-metilamina

125 mmol de nitrito de sódio são adicionados em porções a uma solução de 100 mmol de [5-(4-metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-2H-[1,4]oxazin-3-il]metilamina em 200 mL de ácido acético glacial à temperatura ambiente. A mistura reaccional é agitada durante 1,5 horas. Ela é diluída com diclorometano e água. A fase orgânica é separada, lavada com água, seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash.

h) [5-(4-Metoxifenil)-5-metil-5,6-di-hidro-2H-[1,4]-oxazin-3-il]metilamina

Uma solução de 69,5 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-ona em 200 mL de tetra-hidrofurano e 25 mL de benzeno é arrefecida até 0°C e saturada com metilamina. Uma solução de 19 g de tetracloreto de titânio em 25 mL de benzeno é adicionada gota a gota ao longo de um período de 15 minutos. Depois da adição estar completa, a mistura reaccional é aquecida em refluxo durante 3 horas. A mistura reaccional é em seguida arrefecida até 0°C e cuidadosamente extinta com 60 mL de água. Ela é filtrada através de Hyflo, e o bolo do filtro é lavado várias vezes com tetra-hidrofurano. As fases do filtrado são separadas, e a fase

orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do R_f por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

i) 5-(4-Metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-ona

Uma solução de 129,1 mmol de *terc*-butóxido de potássio em 100 mL de álcool *terc*-amílico é misturada à temperatura ambiente com 51,6 mmol de 2-cloro-N-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]acetamida e agitada durante 3 horas. A mistura reaccional é diluída com 50 mL de metanol e 3 mL de água e evaporada. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,10 (acetato de etilo-heptano 2:1), R_t = 2,81 (gradiente I).

j) 2-Cloro-N-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1-metiletil]acetamida

Uma solução de 57,5 mmol de 2-amino-2-(4-metoxifenil)propan-1-ol em 190 mL de acetonitrilo e 33 mL de metanol é arrefecida até -10°C, e 69 mmol de trietilamina e, gota a gota ao longo de um período de 1 hora, 63,3 mmol de cloreto de cloroacetilo são sucessivamente adicionados. A mistura reaccional é aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mistura é evaporada, e o composto mencionado em título é obtido na forma de um óleo incolor a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,23 (acetato de etilo-heptano 2:1), R_t = 2,88 (gradiente I).

k) 2-Amino-2-(4-metoxifenil)propan-1-ol

Uma solução de 15,0 mmol de ácido 2-amino-2-(4-metoxifenil)propiónico [74279-63-3] em 15 mL de tetra-hidrofurano é adicionada gota a gota a uma suspensão de 30,0 mmol de tetra-hidretoaluminato de lítio em 5 mL de tetra-hidrofurano. A mistura reaccional é aquecida em refluxo durante 1 hora. Ela é extinta com um pouco de água e NaOH 1 M e agitada à temperatura ambiente. A suspensão é filtrada através de Hyflo. O filtrado é evaporado. O composto mencionado em título é obtido na forma de um óleo amarelado pálido, o qual pode cristalizar, e é empregue sem purificação posterior na fase seguinte. Rt = 1,97 (gradiente I).

Síntese alternativa para C-[5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-il]metilamina

e2) C-[5-(4-Metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-il]-metilamina

Uma mistura de 40,1 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolina-3-carbonitrilo e 2 g de níquel de Raney (activado por lavagem com água até pH 7 e subsequente lavagem com etanol) em 200 mL de etanol é hidrogenada sob uma pressão de 500 psi durante 12 horas. A mistura reaccional é filtrada através de Hyflo e o filtrado é evaporado. O composto mencionado em título cru é identificado a partir do resíduo na base do Rf. O composto mencionado em título é empregue sem purificação posterior

na fase seguinte.

f2) 5-(4-Metoxifenil)-5-metilmorfolina-3-carbonitrilo

Uma solução de 160 mmol de tetra-hidretoaluminato de lítio (1 M em hexano) em 750 mL de tetra-hidrofurano é misturada a 0°C com 7,8 mL de acetato de etilo e agitada a 0°C durante 2 horas. Uma solução de 20 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-ona (Exemplo 3i) em 250 mL de tetra-hidrofurano é adicionada gota a gota a esta solução, e a mistura reaccional é agitada a 0°C durante 45 minutos. 600 mL de ácido acético glacial e em seguida 120 mmol de uma solução aquosa 4,5 M de cianeto de potássio são adicionados. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional é diluída com solução 1 M de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo-tetra-hidrofurano 1:1 (3×). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido na forma de um óleo amarelado pálido a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,19 (CH₂Cl₂-MeOH 95:5); R_t = 2,41 (gradiente I).

**e3) C-[5-(4-Metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-il]-
metilamina**

Uma solução de 2,25 mmol de 5-(4-metoxifenil)-5-metilmorfolin-3-carbonitrilo (Exemplo 3f2) em 10 mL de tetra-hidrofurano é arrefecida até 0-5°C num banho de gelo. 6,75 mmol de tetra-hidretoaluminato de lítio são adicio-

nados em porções, e a mistura reaccional é em seguida agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional é extinta com 0,5 mL de metanol e misturada com 40 mL de diclorometano e 0,060 g de carbonato de potássio sólido e 0,60 mL de água. A suspensão é filtrada através de Hyflo e o bolo do filtro é lavada com diclorometano. O filtrado é evaporado. O composto mencionado em título é obtido na forma de um óleo incolor a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,26 (diclorometano-metanol-solução aquosa de amónia 25% 200:20:1), R_t = 2,13 (gradiente I)

Os compostos seguintes são preparados em analogia com o processo descrito no Exemplo 3:

4 4-(5-Metil-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo partindo de 2-amino-2-(4-metoxifenil)propano-1-tiol

O material de partida é preparado como segue:

a) 2-Amino-2-(4-metoxifenil)propano-1-tiol

Uma solução de 1 mmol de 2-amino-2-(4-metoxifenil)propan-1-ol (Exemplo 3k) e 0,5 mmol de 2,4-dissulfureto de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reagente de Lawesson) [19172-47-5] em 10 mL de tolueno é aquecida em refluxo durante 2 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do

resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

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

Partindo de 4-(1-amino-1-hidroximetilpropil)-benzonitrilo [756440-42-3].

EXEMPLO 8

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

Uma solução de 0,17 mmol de 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrilo (Exemplo 1) e 0,017 mmol de óxido de dibutilestanho em 4,0 mL de tolueno é misturada com 3,34 mmol de azoteto de trimetilsililo. A mistura reaccional é aquecida a 125°C ao longo da noite. Ela é arrefecida até à temperatura ambiente e evaporada. O composto mencionado em título é identificado a partir do resíduo na base do Rf por cromatografia flash (SiO₂ 60F).

16 1-(4-5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-feniletanona

0,47 mmol de solução de brometo de metilmagnésio (3M em éter dietílico) são adicionados a uma suspensão de 0,47 mmol de 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrilo (Exemplo 1) em 5 mL de tolueno absoluto. A mistura reaccional é aquecida em refluxo durante 16 horas, arrefecida e misturada com solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio. A mistura é extraída com acetato de

etilo-diclorometano 4:1, e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido levemente esbranquiçado a partir do resíduo por cromatografia flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,34 (diclorometano-metanol 95:5); R_t = 3,54 (gradiente II).

EXEMPLO 18

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

O composto racémico 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrilo (Exemplo 1) é fraccionado nos enantiómeros por HPLC preparativa quiral. O composto mencionado em título é isolado como o enantiómero que elui em segundo lugar. R_t* = 11,39 min.

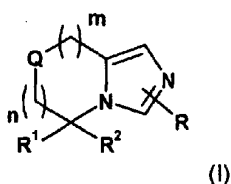
* Método da HPLC:

Coluna:	CHIRALPAK® AD 20 µm, 250 × 50 mm
Fase móvel:	CO ₂ /metanol 80:20
Velocidade de fluxo:	240 mL/min
Detecção:	UV 250 nm
Temperatura:	25°C
Pressão:	150 bar

Lisboa, 15 de Outubro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula geral



na qual

R é deutério, halogéneo ou hidrogénio;

R¹ é aril-alquilo C₀-C₄ ou heterociclil-alquilo C₀-C₄, grupos esses que podem ser substituídos por 1-4 alcoxi C₁-C₈, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, (alquil C₀-C₈)carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo não substituído ou substituído, hidroxí, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxi ou trifluorometilo;

pelo que heterociclilo representa um sistema em anel monocíclico, de 4-8 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, um sistema em anel bicíclico, de 7-12 membros, parcialmente saturado ou insaturado, e também um sistema em anel tricíclico, de 9-12 membros, parcialmente saturado ou insaturado, o qual compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível para um átomo de N, O ou S adicional estar presente num anel, e pelo que arilo representa um hidrocarboneto aromático mono, bi ou tricíclico concordando com a regra de Hückel que geralmente compreende 6-14 átomos de carbono,

R^2 é

a) deutério, halogéneo, hidroxil, ciano ou hidrogénio;
ou

b) alcenilo C_2-C_8 , alcinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , (alcoxi C_1-C_4)carbonil-alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_8 , (alquil C_0-C_4)carbonilo, aril-alquilo C_0-C_4 , carboxi-alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 ou heterociclil-alquilo C_0-C_4 , grupos esses que podem ser substituídos por 1-4 alcoxi C_1-C_8 , (alcoxi C_1-C_8)carbonilo, alquilo C_1-C_8 , (alquil C_0-C_8)carbonilo, (alquil C_1-C_8)-sulfonilo, arilo não substituído ou substituído, aril-(alcoxi C_0-C_4)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo não substituído ou substituído, hidroxil, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C_1-C_4)-sililo, trifluorometoxil ou trifluorometil;

Q é oxigénio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

onde

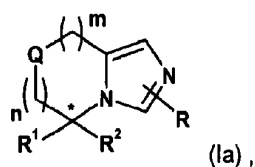
m e n não são simultaneamente 0;

pelo que os substituintes nos grupos arilo ou grupos fenilo ou naftilo preferidos são: alcoxi C_1-C_8 , (alcoxi C_1-C_8)-carbonilo, alquilo C_1-C_8 , (alquil C_0-C_8)carbonilo, (alquil C_1-C_8)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C_0-C_4)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo facultativamente substituído, hidroxil, nitro, tri-(C_1-C_4 alquil)sililo, trifluorometoxil ou trifluorometil,

os substituintes nos grupos heterociclilo são: alcoxi C_1-C_8 , (alcoxi C_1-C_8)carbonilo, alquilo C_1-C_8 , (alquil C_0-C_8)-

carbonilo, (alquil C₁-C₈)sulfonilo, arilo facultativamente substituído, aril-(alcoxi C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo facultativamente substituído, hidroxil, nitro, óxido, oxo, tri-(alquil C₁-C₄)sililo, trifluorometoxi ou trifluorometilo, e um seu sal, preferivelmente um sal farmacologicamente aceitável.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, o qual corresponde à fórmula geral



onde os significados dos substituintes R, R¹, R², Q, m e n são conforme indicado para os compostos da fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1, e * designa um átomo de carbono assimétrico e em que o composto mostra uma actividade inibidora de aldosterona-sintase e/ou 11-β-hidroxilase pelo menos 10 vezes mais alta, mas preferivelmente 20 vezes mais alta, ou mais preferivelmente 40 vezes mais alta, do que o composto da fórmula (Ia) com a configuração oposta à volta do átomo de carbono assimétrico assinalado "*".

3. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, onde R é deutério ou hidrogénio.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das

Reivindicações 1 a 3, onde R^1 é fenilo facultativamente mono, di ou trissubstituído ou facultativamente mono, di ou trissubstituído benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo ou tiofenilo.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, onde R^2 é alcoxí C_1-C_8 , hidroxí, alquilo C_1-C_8 , aril-alquilo C_0-C_4 , deutério, halogéneo, ciano ou hidrogénio.

6. O uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 para o fabrico de um medicamento.

7. O uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 para o fabrico de um medicamento humano para a prevenção, para o retardamento da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados por hiperaldosteronismo.

8. O uso de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 para o fabrico de um medicamento humano para a prevenção, para o retardamento

da progressão ou para o tratamento de estados patológicos que são causados ou parcialmente causados pela libertação excessiva de cortisol.

9. Um produto farmacêutico compreendendo um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, e excipientes convencionais.

10. Uma combinação farmacêutica na forma de um produto ou de um kit composto de componentes individuais consistindo a) de um composto da fórmula geral (I) ou (Ia) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, e b) de pelo menos uma forma farmacêutica cujo ingrediente activo tem um efeito de abaixamento da pressão sanguínea, inotrópico, antidiabético, de redução da obesidade ou de abaixamento de lípido.

Lisboa, 15 de Outubro de 2011