



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 275**

51 Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763350 .3**

96 Fecha de presentación : **30.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896481**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54

Título: **Compuestos espiro heterocíclicos como inhibidores de aldosterona sintasa.**

30

Prioridad: **31.05.2005 CH 92205/05**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73

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

72

Inventor/es: **Schumacher, Christoph;**
Jotterand, Nathalie;
Marti, Christiane;
Stojanovic, Aleksandar;
Tschinke, Vincenzo;
Mah, Robert;
Herold, Peter y
Quirnbach, Michael

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 275 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos espiro heterocíclicos como inhibidores de aldosterona sintasa

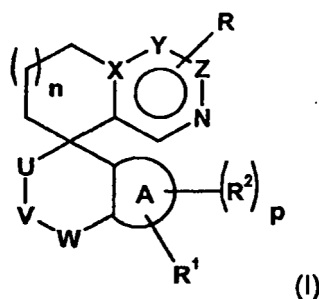
Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos heterociclos, a procedimientos para preparar los compuestos de acuerdo con la invención, a productos farmacéuticos que los comprenden y a su uso como principios farmacéuticos activos, en particular como inhibidores de aldosterona sintasa.

El documento WO 2004/014914 se refiere a compuestos orgánicos usados como agentes para el tratamiento de afecciones mediadas por aldosterona y el documento WO 2004/046145 se refiere a derivados de imidazo[1,5A]piridina y a procedimientos para tratar enfermedades mediadas por aldosterona.

10 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona en primer lugar compuestos de fórmula general



en la que

- A es arilo o heterociclilo;
- 15 U es $-C(R^3)(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-N(R^5)-$ o un enlace;
- V es $-C(R^3)(R^4)-$ o
- a) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$, V es, como alternativa, $-O-$, $-S(O)_m$ o $-N(R^5)-$;
- b) si U es $-S(O)_m-$, V es, como alternativa, $-N(R^5)-$, o
- c) si U es $-N(R^5)-$, V es, como alternativa, $-S(O)_m-$;
- 20 W es $-C(R^3)(R^4)-$ o
- a) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-C(R^3)(R^4)-$, W es, como alternativa, $-O-$, $-S(O)_m-$ o $-N(R^5)-$;
- b) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-S(O)_m-$, W es, como alternativa, $-N(R^5)-$;
- c) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-N(R^5)-$, W es, como alternativa, $-S(O)_m-$, o
- d) si U es $-N(R^5)-$ y V es $-C(O)-$, W es, como alternativa, $-N(R^5)-$;
- 25 X es C o, si Z es un enlace, es como alternativa N;
- Y es C o, si Z es C, es como alternativa N;
- Z es C o un enlace; estando el anillo que contiene Y insaturado de forma máxima;
- R es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquilo- C_0-C_4 , halógeno, tri-alquil C_1-C_4 -sililo, deuterio o trifluorometilo;
- 30 R^1 es alquilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonilo, amino, mono- o di-alquil C_1-C_8 -amino, alquil C_0-C_8 -carbonilamino, alquil C_0-C_8 -carbonil-alquil C_1-C_8 -amino, carbamoilo, mono- o di-alquil C_1-C_8 -aminocarbonilo, carboxilo, carboxi-alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -carbonilo, heterociclilo o arilo, cuyos radicales pueden estar sustituidos con 1-4 alquilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonilo, halógeno,

ciano, oxo, trifluorometilo, trifluoro-metoxi, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-carbonil-alquil C₁-C₈-amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₀-C₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, arilo o heterociclilo;

5 R² a) es, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, amino, mono- y di-
alquil C₁-C₈-amino, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-carbonil-C₁-C₈-alquilamino, carbamoilo, mono-
o di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxilo, carboxi-alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo,
trifluorometoxi, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, heterociclilo o arilo, cuyos radicales pueden estar
10 sustituidos con 1-4 alquilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo,
trifluorometoxi, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-carbonil-alquil C₁-C₈-amino, carbamoilo, mono- y di-
alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₀-C₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, arilo o heterociclilo;
o

b) junto con R¹ es un anillo heterocíclico condensado de 5-6 miembros;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

R⁴ a) es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

15 b) junto con R³ es oxo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquil C₀-C₈-carbonilo;

m es un número 0, 1 ó 2;

n es un número 0, 1 ó 2;

p es un número 1, 2 ó 3;

20 y sus sales, preferentemente sus sales farmacéuticamente útiles.

El término arilo representa un hidrocarburo aromático que contiene generalmente 5-14, preferentemente 6-10, átomos de carbono, y es, por ejemplo, fenilo o naftilo, por ejemplo 1- o 2-naftilo. Se da preferencia a arilo que tiene 6-10 átomos de carbono, particularmente fenilo o 1- o 2-naftilo. Los radicales indicados pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos una o más veces, tal como una o dos veces, en cuyo caso el sustituyente puede estar en cualquier posición, tal como en la posición *o*, *m* o *p* del radical fenilo o en la posición 3 ó 4 del radical 1- o 2-naftilo, y también puede haber dos o más sustituyentes iguales o diferentes.

El término heterociclilo representa un sistema de anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4-8 miembros, más preferentemente de 5 miembros, un sistema de anillo bicíclico, saturado o insaturado, de 7-12 miembros, más preferentemente de 9-10 miembros, y como alternativa un sistema de anillo tricíclico, saturado o insaturado, de 7-12 miembros, que contiene en cada caso un átomo de N, O o S en al menos un anillo, siendo también posible que esté presente un átomo adicional de N, O o S en un anillo, y estando los heteroátomos separados preferentemente por al menos un átomo de C. Los radicales indicados pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos una o más veces, tal como una o dos veces, y puede haber también dos o más sustituyentes iguales o diferentes.

Heterociclil-alquilo C₀-C₄ monocíclico insaturado es, por ejemplo, furilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo.

35 Heterociclil-alquilo C₀-C₄ monocíclico saturado es, por ejemplo, pirrolidinilo.

Heterociclil-alquilo C₀-C₄ bicíclico insaturado es, por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroisobenzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, isoquinolilo o quinolilo.

Alquilo C₁-C₈ puede ser lineal o ramificado y/o puenteado, y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un grupo pentilo, hexilo o heptilo.

40 Alcoxi C₁-C es, por ejemplo, alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, iso-butiloxi, butiloxi secundario, butiloxi terciario o pentiloxi, pero también puede ser un grupo hexiloxi o heptiloxi.

Alcoxi C₁-C₈-carbonilo es preferentemente alcoxi C₁-C₄-carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo secundario o butiloxicarbonilo terciario.

45 Alquil C₀-C₈-carbonilo es, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundario o butilcarbonilo terciario.

Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

Carboxi-alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- o 3-carboxipropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-etilbutilo o 4-carboxibutilo, especialmente carboximetilo.

5 Mono- o di-alquil C₁-C₈-amino es, por ejemplo, alquil C₁-C₄-amino, tal como metilamino, etilamino, propilamino o butilamino, o di-alquil C₁-C₄-amino, tal como dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino o N-butil-N-metilamino.

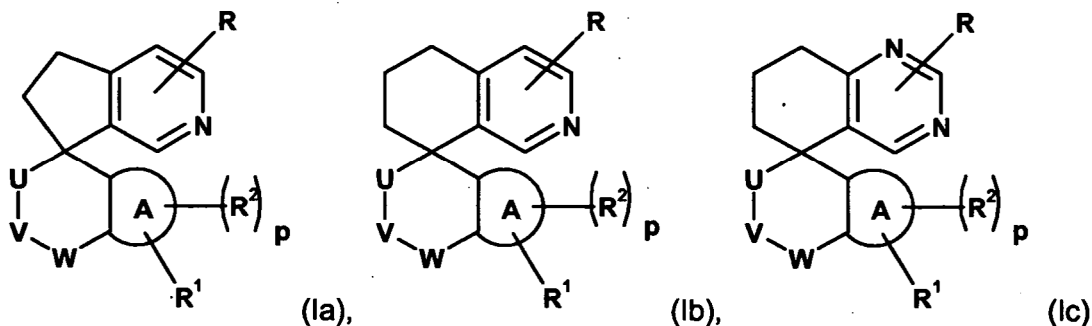
Mono- o di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo es, por ejemplo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, tal como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo o butilaminocarbonilo, o di-alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, tal como dimetilaminocarbonilo, N-metil-N-etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, N-metil-N-propilaminocarbonilo o N-butil-N-metilaminocarbonilo.

10 Alquil C₀-C₈-carbonilamino es, por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, butilcarbonilamino secundario o butilcarbonilamino terciario.

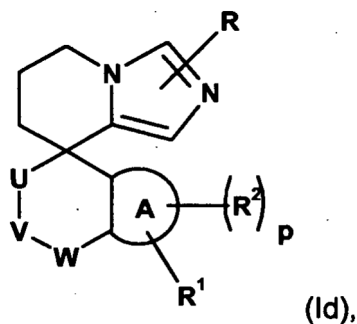
15 Alquil C₀-C₈-carbonil-alquil C₁-C₈-amino es, por ejemplo, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropil-carbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil secundario- o butilcarbonil terciario-metilamino, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil secundario- o butilcarbonil terciario-etilamino, formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, iso-butilcarbonil-, butilcarbonil secundario- o butilcarbonil terciario-propilamino o formil-, acetil-, propionil-, propilcarbonil-, isopropilcarbonil-, butilcarbonil-, isobutilcarbonil-, butilcarbonil secundario- o butilcarbonil terciario-butilamino.

20 Los grupos de compuestos que se especifican a continuación no deberían considerarse como cerrados; por el contrario, partes de estos grupos de compuestos pueden reemplazarse por otras o por las definiciones dadas anteriormente, o pueden omitirse, de manera valiosa, tal como para reemplazar definiciones más generales por definiciones más específicas.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son compuestos de las fórmulas generales



25 y



siendo las definiciones de los sustituyentes A, R, R¹, R², U, V, W y p como se han especificado para los compuestos de fórmula (I).

A es preferentemente arilo y más preferentemente fenilo.

R es más preferentemente hidrógeno o deuterio.

5 R¹ es preferentemente alquilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-carbonil-alquil C₁-C₈-amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₀-C₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo o heterociclilo, muy preferentemente formilo, acetilo, ciano o furilo, pirrolidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo sin sustituir o mono-sustituidos.

R² es, independientemente entre sí, preferentemente hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C₁-C₈, muy preferentemente hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈;

n es preferentemente un número 0 ó 1,

p es preferentemente el número 1.

10 Sustituyentes preferidos para arilo o heterociclilo son halógeno, ciano, trifluorometilo, heterociclilo o alquil C₁-C₈-carbonilo. Sustituyentes muy preferidos para arilo o heterociclilo son halógeno, ciano, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o acetilo.

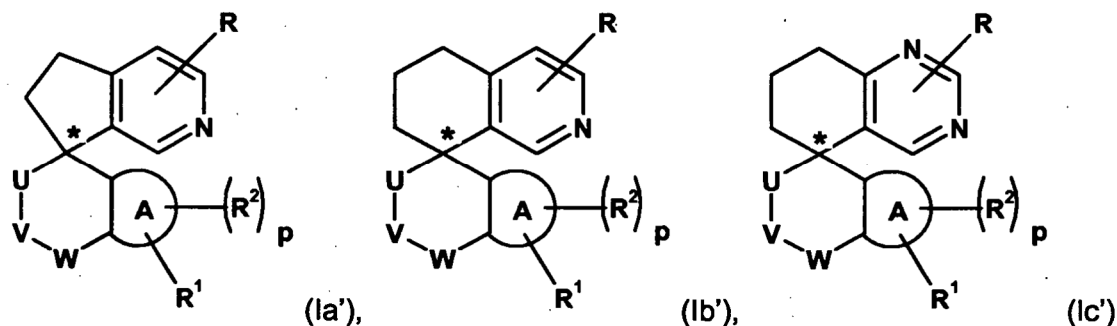
Por lo tanto, se da preferencia muy particular, por ejemplo, a compuestos de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) en las que

15 R es hidrógeno o deuterio;

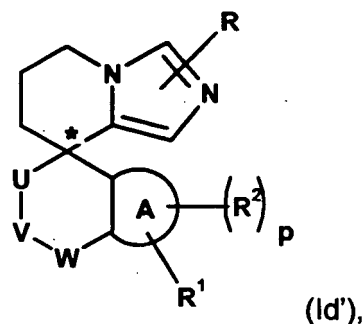
R¹ es formilo, acetilo, halógeno, ciano o furilo, pirrolidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo sin sustituir o mono-sustituidos; y

R² es, independientemente entre sí, hidrógeno; halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈.

20 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son los de las fórmulas generales (Ia'-Id') que tienen la configuración específica en el carbono asimétrico marcado con "*"



y



25 siendo las definiciones de los sustituyentes A, R, R¹, R², U, V, W y p como se han especificado para los compuestos de fórmula (I).

5 Los compuestos de fórmula (I) que poseen al menos un átomo de carbono asimétrico pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros o racematos. Los compuestos que tienen un segundo átomo de carbono asimétrico pueden existir en forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos o mesocompuestos. La invención incluye todas estas formas.

Las mezclas de enantiómeros, racematos, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos pueden fraccionarse por procedimientos convencionales, tal como por resolución de racematos, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, HPLC y similares.

10 Los compuestos de fórmula (Ia'-Id') tienen al menos un átomo de carbono asimétrico, que se marca como "**". Los compuestos mencionados deben entenderse como un solo compuesto que tiene una configuración específica alrededor del átomo de carbono designado. Si se usa un procedimiento de síntesis que conduce a compuestos racémicos, la resolución del racemato se realiza de acuerdo con procedimientos convencionales, tal como por una columna de HPLC quiral. Los compuestos de fórmula (Ia1-Id') que se describen en la presente invención muestran una pronunciada actividad inhibidora de aldosterona sintasa y/o 11-β-hidroxilasa. La actividad mencionada
15 anteriormente puede determinarse fácilmente, como bien sabe el experto y como se describe a continuación, mediante ensayos celulares basados en la línea celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R. En el ensayo mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (Ia'-Id') tienen una actividad que es al menos 20 veces mejor, pero preferentemente 40 veces mejor, que las sustancias de fórmula (Ia'-Id') con la configuración opuesta alrededor del átomo de carbono asimétrico marcado con "**".

20 La expresión "sales farmacéuticamente útiles" incluye sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Son sales de compuestos que contienen grupos formadores de sales, en particular, sales de adición de ácidos,
25 sales con bases o si no, si es apropiado, si están presentes dos o más grupos formadores de sales, sales mixtas o sales internas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos de preparación de la bibliografía. Pueden encontrarse detalles de las variantes de preparación específicas en los ejemplos.

30 Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse en forma ópticamente pura. La separación en antípodos es posible por procedimientos conocidos *per se*, preferentemente, en una etapa anterior de la síntesis, por formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido (+)- o (-)-mandélico y separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada, o, preferentemente, en una etapa justo siguiente, por derivatización con un componente auxiliar quiral, tal como, por ejemplo, cloruro de (+)- o (-)-canfanilo y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y posterior escisión del enlace para dar el auxiliar quiral. Las sales diastereoméricas puras y derivados pueden analizarse para determinar la configuración
35 absoluta del compuesto presente, usando procedimientos espectroscópicos habituales, representando la espectroscopía de rayos X de mono-cristal un procedimiento particularmente apropiado.

40 Las sales son principalmente sales farmacéuticamente útiles o no tóxicas de compuestos de fórmula (I). Dichas sales se forman, por ejemplo, mediante compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo o sulfo y son, por ejemplo, sales de los mismos con bases adecuadas, tales como sales de metales no tóxicas obtenidas a partir de metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como sales de metales alcalinos, especialmente sales de litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio o calcio, y también sales de cinc o sales de amonio, y adicionalmente sales formadas con aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas sin sustituir o hidroxil-sustituidas, especialmente
45 mono-, di- o tri- alquilaminas inferiores, o con bases de amonio cuaternario, por ejemplo metil-, etil-, dietil- o trietilamina, mono-, bis- o tris(2-hidroxi-alkil inferior)aminas, tales como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina o 2-hidroxi-butilamina terciaria, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxil-alkil inferior)amina, tal como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos de amonio cuaternario, tales como hidróxido de tetrabutilamonio. Los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos
50 adecuados, tales como ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico con reemplazo de uno o los dos protones, ácido fosfórico con reemplazo de uno o más protones, ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, por ejemplo, o ácido pirofosfórico con reemplazo de uno o más protones, o con ácidos carboxílicos, sulfónicos orgánicos o ácidos sulfámicos N-sustituidos, siendo ejemplos 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 benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico y también aminoácidos, tales como α-

aminoácidos, y también ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido N-ciclohexilsulfámico (para formar ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido acórbico. Los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos y básicos también pueden formar sales internas.

El aislamiento y purificación también pueden realizarse usando sales farmacéuticamente inadecuadas.

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

Los derivados de profármaco de los compuestos descritos en la presente invención son derivados de los mismos que, cuando se emplean *in vivo*, liberan el compuesto original como resultado de un proceso químico o fisiológico. Un profármaco puede convertirse en el compuesto original, por ejemplo, cuando se hace reaccionar un pH fisiológico o como resultado de conversión enzimática. Los ejemplos de posibles derivados de profármaco incluyen ésteres de ácidos carboxílicos libremente disponibles, derivados de S- y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, definiéndose el grupo acilo como antes. Se da preferencia a derivados de éster farmacéuticamente útiles que se convierten por solvolisis en medio fisiológico en el ácido carboxílico original, tales como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituido, tales como ésteres de ω -(amino, mono- o dialquilamino, carboxilo, alcoxicarbonil inferior)alquilo inferior o tales como ésteres de α -(alcanoiloxi, alcoxicarbonilo o dialquilaminocarbonil)alquilo inferior; convencionalmente, como derivados de éster de este tipo se usan ésteres de pivaloiloximetilo y ésteres similares.

Gracias a la estrecha relación entre un compuesto libre, un derivado de profármaco y un compuesto de sal, un compuesto definido en la presente invención también incluye su derivado de profármaco y forma de sal, en la medida en que esto sea posible y apropiado.

La aldosterona es una hormona esteroidea que se sintetiza en las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2). La producción y secreción de aldosterona está regulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina II, iones de sodio y potasio. La función biológica primaria de la aldosterona es la regulación del equilibrio salino, controlando la aldosterona la reabsorción de iones de sodio del filtrado renal y la secreción de iones de potasio hacia el filtrado renal. El estado de secreción excesiva de aldosterona, también denominado hiperaldosteronismo, puede conducir a alta presión arterial, hipopotasemia, alcalosis, debilidad muscular, poliuria, polidipsia, edemas, vasculitis, formación aumentada de colágeno, fibrosis y disfunción endotelial.

Los compuestos químicos descritos en la presente invención inhiben la enzima aldosterona sintasa del citocromo P450 (CYP11B2) y por lo tanto pueden usarse para tratar estados inducidos por la aldosterona. Los compuestos descritos pueden emplearse para prevenir, retrasar la progresión de o tratar estados tales como de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda y —en particular— crónica, reestenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, proteinuria, nefropatía, complicaciones diabéticas tales como nefropatía diabética, infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, formación aumentada de colágeno, fibrosis, cambios tisulares vasculares y coronarios (remodelación) secundarios a hipertensión arterial, disfunción endotelial y edemas secundarios a esclerosis, nefrosis e insuficiencia cardíaca congestiva.

El cortisol es una hormona esteroidea que se sintetiza casi exclusivamente en las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal por la enzima 11- β -hidroxilasa del citocromo P450 (CYP11B1). La producción de cortisol está regulada por la ACTH. La función biológica primaria del cortisol es regular la producción y el suministro de carbohidratos para el cerebro y otros tejidos metabólicamente activos. Una producción y secreción aumentadas de cortisol son una respuesta fisiológica normal al estrés y conducen a la movilización esencial de grasas, proteínas y carbohidratos para cubrir una demanda aumentada de energía física. La liberación crónicamente excesiva de cortisol describe la afección del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing puede ocurrir, por un lado, como resultado de una hipersíntesis de cortisol que puede generarse por un tumor adrenocortical, o por otro lado como consecuencia de una estimulación excesiva de la corteza de adrenal por la ACTH. La primera forma se denomina hipercortisolismo primario, la segunda forma hipercortisolismo secundario. Una secreción excesiva y persistente de cortisol también puede acompañar a una respuesta de estrés que puede conducir a depresión, hiperglucemia y supresión del sistema inmune.

Los compuestos químicos descritos en la presente invención inhiben la enzima 11- β -hidroxilasa (CYP11B1) y por lo tanto, debido a la inhibición de la síntesis de cortisol, pueden emplearse para prevenir, retrasar la progresión de o tratar el síndrome de Cushing, y también las consecuencias mentales y físicas de una secreción excesiva y persistente de cortisol en estados de estrés. Por consiguiente, además, los compuestos pueden emplearse en estados tales como el síndrome de ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, la enfermedad

adrenocortical nodular pigmentada primaria (EANPP) y el complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, síndrome de estrés postraumático, alteración cognitiva después de un ictus y exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

5 La inhibición de la aldosterona sintasa (Cyp11B2) y de la 11-β-hidroxilasa (CYP11B1) y de la aromatasa (Cyp19) por los compuestos descritos anteriormente puede determinarse mediante el ensayo *in vitro* siguiente:

10 La línea celular NCI-H295R se aisló originariamente de un carcinoma adrenocortical y se ha caracterizado en la bibliografía a través de la secreción estimulable de hormonas esteroideas y de la presencia de las enzimas esenciales para la esteroidogénesis. Por lo tanto, las células NCI-H295R tienen Cyp11A (escisión de cadena lateral de colesterol), Cyp11B1 (esteroide 11β-hidroxilasa), Cyp11B2 (aldosterona sintasa), Cyp17 (esteroide 17α-hidroxilasa y/o 17,20-liasa), Cyp19 (aromatasa), Cyp21B2 (esteroide 21-hidroxilasa) y 3β-HSD (hidroxiesteroide deshidrogenasa). Las células muestran la propiedad fisiológica de células adrenocorticales fetales humanas zonalmente no diferenciadas, sin embargo, tienen la capacidad de producir las hormonas esteroideas que se forman en las tres zonas fenotípicamente distinguibles en la corteza suprarrenal del adulto.

15 Las células NCI-H295R (Colección Americana de Cultivos tipo, ATCC, Rockville, MD, Estados Unidos) se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco/Ham F-12 (DME/F12) que se ha complementado con Suero Ultrosor SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, Francia), insulina, transferrina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos) y antibióticos en recipientes de cultivo de células de 75 cm² a 37°C y en una atmósfera de aire al 95%-dióxido de carbono al 5%. Las células se transfieren posteriormente para la formación de colonias a un recipiente de incubación de 24 pocillos. Se cultivan en medio DME/F12 que ahora se complementa con albúmina de suero bovino al 0,1% en lugar de Ultrosor SF, durante 24 horas. El experimento de 20 inicia por cultivo de las células en medio DME/F12 que se complementa con albúmina de suero bovino al 0,1% y compuesto de ensayo, en presencia o ausencia de estimulantes celulares, durante 72 horas. La sustancia de ensayo se añade en un intervalo de concentración de 0,2 nanomolar a 20 milimolar. Los estimulantes celulares que pueden usarse son angiotensina II (10 ó 100 nanomolar), iones de potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar) o una combinación de dos estimulantes. La excreción de aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/estronea al medio de cultivo puede detectarse y cuantificarse mediante anticuerpos monoclonales específicos disponibles en el mercado en radioinmunoensayos de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. La inhibición de la liberación de ciertos esteroides puede usarse como medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de ensayo añadidos. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula por 25 30 medio de una representación de la inhibición que se caracteriza por una CI₅₀.

35 Los valores de CI₅₀ para compuestos de ensayo activos se determinan mediante un análisis de regresión lineal simple para construir representaciones de la inhibición sin ponderación de datos. La representación de la inhibición se calcula por ajuste de una función logística de 4 parámetros a los puntos de datos sin procesar usando el procedimiento de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4 parámetros se calcula de la forma siguiente:

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

en la que:

a = nivel de datos mínimo

b = gradiente

40 c = CI₅₀

d = nivel de datos máximo

x = concentración de inhibidor

Los compuestos de la presente invención muestran efectos inhibidores a concentraciones mínimas de aproximadamente 10⁻³ a aproximadamente 10⁻¹⁰ mol/l en los sistemas *in vitro*.

45 El efecto reductor de aldosterona de los compuestos descritos en el presente documento puede ensayarse *in vivo* mediante el protocolo siguiente:

50 Ratas Sprague Dawley macho adultas que pesan entre 125 y 150 gramos se mantienen alojadas individualmente en las condiciones habituales de luz y temperatura. A las 16:00 h del primer día del experimento los animales reciben una inyección subcutánea del producto de ACTH de liberación prologada en una dosis de 1,0 mg/kg de peso (SYNACTEN-Depot, Novartis, Basel, CH). Los estudios piloto mostraron que esta dosis de ACTH aumentaba la aldosterona y la corticosterona plasmáticas significativamente, 15 veces y 25 veces respectivamente, durante un

periodo de al menos 18 horas. A las 8:00 h de la mañana del segundo día, los animales, divididos en grupos de ensayo de 5 animales, reciben la administración de agua por vía oral o de un compuesto en un intervalo de dosis variable de 0,01-10mg/kg por vía oral mediante sonda nasogástrica. Dos horas después, se extrae sangre en recipientes Eppendorf tratados con EDTA. Las muestras de plasma se obtienen por centrifugación de la sangre y pueden almacenarse a -20°C.

Un procedimiento alternativo para estimular la síntesis de aldosterona es someter a ratas Wistar macho adultas cateterizadas que pesan entre 250 y 350 gramos a una dieta baja en sal durante 48 horas, y además tratarlas 16 horas y, posiblemente, con una repetición adicional 2 horas, antes del inicio del experimento con 10 mg/kg de furosemida administrada por vía subcutánea o intraperitoneal. Los estudios piloto demostraron que este pretratamiento aumenta el nivel plasmático de aldosterona de 5 a 20 veces durante un periodo de 12-24 horas. Los catéteres se implantan crónicamente en la carótida de los animales y, por lo tanto, permiten una extracción de muestras de sangre periódica de un volumen de hasta 0,2 ml usando un AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suecia). El experimento comienza con la administración oral de las sustancias de ensayo en un intervalo de dosis de 0,01-10 mg/kg. Las muestras de sangre se toman con el AccuSampler 1 hora antes de la administración de las sustancias de ensayo y, posteriormente, después de 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas. Las muestras de sangre se tratan con el anticoagulante heparina y se centrifugan.

Las muestras de plasma de ambos protocolos se ensayan para determinar el contenido de esteroides en radioinmunoensayos descritos anteriormente. La reducción en los niveles de esteroides, tales como, por ejemplo, la aldosterona, sirve como medida de la biodisponibilidad *in vivo* y de la actividad de inhibición enzimática de los compuestos descritos en el presente documento.

La reducción de los daños en el corazón a través de la inhibición de la aldosterona sintasa con compuestos descritos en el presente documento puede demostrarse *in vivo* mediante el protocolo siguiente. El protocolo corresponde en gran parte a la publicación (Rocha et al, Endocrinology, Vol. 141, págs. 3871-3878, 2000).

Se alojan individualmente ratas Wistar macho adultas y reciben agua de bebida disponible libremente que contiene cloruro sódico al 0,9% durante el experimento. Tres días después, los animales se someten a uno de los tres tratamientos siguientes. El Grupo I (grupo de control de 8 animales) se trata durante 14 días con el producto químico L-NAME (éster metílico de *N*-nitro-*L*-arginina, Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) que inhibe la óxido nítrico sintasa. El día 11 de este tratamiento, se implanta subcutáneamente una minibomba osmótica cargada con solución de cloruro sódico en cada animal. El Grupo II (L-NAME/AngII de 8 animales) se trata con L-NAME durante 14 días. El día 11 de este tratamiento, se implanta subcutáneamente una minibomba osmótica cargada con solución de angiotensina II (AngII) en cada animal. El Grupo III (L-NAME/AngII/sustancia de ensayo de 8 animales) se trata de forma similar al Grupo II pero recibe la sustancia de ensayo en un intervalo de dosis diario de 0,2 a 10 mg/kg de peso de rata. La sustancia de ensayo se disuelve con este fin en agua destilada y se administra por vía oral mediante sonda nasogástrica. Los Grupos I y II reciben sólo el vehículo sin sustancia de ensayo. El experimento se para el día 14 de tratamiento con L-NAME. El L-NAME se administra en una concentración de 60 mg/100 ml en el agua de bebida con NaCl al 0,9%, conduciendo a una ingestión diaria de aproximadamente 60 mg/kg. La angiotensina II se administra por medio de una minibomba osmótica Alzet (modelo 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA). La minibomba se implanta subcutáneamente en la parte posterior del cuello. La angiotensina II (humana y con una pureza de péptido del 99%) se adquiere en Sigma Chemical Co., St. Louis, MO y se administra en una dosis de 225 µg/kg/día en solución de cloruro sódico. La concentración de angiotensina II para cargar las bombas se calcula basándose en: a) la velocidad media de bombeo indicada por el fabricante; b) el peso corporal de los animales el día antes de la implantación de las bombas; y c) la dosis planeada.

Las ratas se sacrifican el día 14. Los corazones se extirpan y los ventrículos/aurículas se cortan como un "pan de molde" para obtener tres muestras de las regiones aproximadas del corazón siguientes: superior, media e inferior. Las muestras se fijan en formalina tamponada al 10%. Las secciones con parafina se cortan y se tiñen con hematoxilina/eosina. Las secciones se evalúan por un solo científico que desconoce la asignación a los grupos. Se analiza una sección de cada región del corazón para cada rata. Se evalúan partes específicas del corazón (ventrículos izquierdo y derecho, y el septo) por separado. La sección completa se examina histológicamente para daños en el miocardio (independientemente de la gravedad) manifestados por necrosis de miocitos, células inflamatorias, hemorragias y daños tisulares generales. Los datos histológicos se evalúan basándose en una comparación de los grupos II y III, es decir, angiotensina II con y sin sustancia de ensayo. La evaluación de las muestras puede tener lugar semicuantitativamente y representarse en forma de una tabla de puntos.

La reducción de la hipertensión y la disminución de los daños en el corazón y los riñones a través de la inhibición de la aldosterona sintasa con compuestos descritos en el presente documento puede demostrarse *in vivo* mediante el protocolo siguiente.

Las investigaciones tienen lugar en ratas macho doblemente transgénicas (dTGR) de 4 semanas de edad, que sobreexpresan tanto angiotensinógeno humano como renina humana y, por consiguiente, desarrollan hipertensión.

Ratas Sprague Dawley (SD) de la misma edad sirven como animales de control no hipertensos. Los animales se dividen en grupos de tratamiento y reciben sustancia de ensayo o vehículo (control) cada día durante 3-4 semanas. Durante todo el estudio, los animales reciben pienso convencional y agua de grifo *ad libitum*.

5 La presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca se miden teleméricamente por medio de transductores implantados, dejando a los animales libres sin limitaciones de movimiento. Los animales se ponen una vez por semana en jaulas metabólicas para determinar la excreción urinaria en 24 horas de albúmina. Las dimensiones del corazón (masa ventricular izquierda, diámetro diastólico final y espesor de la pared, espesor del septo, fracción de acortamiento) y el llenado diastólico se miden por ecocardiografía al inicio y al final del tratamiento bajo anestesia con isoflurano (registro en modo M en el eje corto y formación de imágenes de Doppler 10 tisular por medio de un instrumento de ecocardiografía comercial que está equipado con una sonda de 15 MHz). Al final del estudio, los animales se sacrifican y se extirpan los riñones y los corazones para determinar el peso y para las investigaciones inmunohistológicas (fibrosis, macrófagos/infiltración de células T, etc.).

15 Para conseguir los efectos deseados en un paciente a tratar, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o enteral, tal como, por ejemplo, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, rectal, subcutánea o mediante inyección directa de la sustancia activa localmente en tejidos o tumores. El término paciente incluye especies de sangre caliente y mamíferos tales como, por ejemplo, seres humanos, primates, bovinos, perros, gatos, caballos, ovejas, ratones, ratas y cerdos. Los compuestos pueden administrarse como producto farmacéutico o incorporarse en un dispositivo de administración que asegure una liberación sostenida del compuesto. La cantidad de sustancia a administrar puede variar en un amplio intervalo y representar cada dosis 20 eficaz. Dependiendo del paciente a tratar o de la afección a tratar y del modo de administración, la dosis de la sustancia eficaz cada día puede estar entre aproximadamente 0,005 y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, pero preferentemente está entre aproximadamente 0,05 y 5 miligramos por kilogramo de peso corporal cada día.

25 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en formas farmacéuticas sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. La dosis de una forma farmacéutica sólida puede ser una cápsula de gelatina dura habitual que puede rellenarse con principios activos y excipientes tales como lubricantes y cargas, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa y almidón de maíz. Otra forma de administración puede estar representada por la preparación de comprimidos de la sustancia activa de la presente invención. La preparación de comprimidos puede 30 tener lugar con excipientes de preparación de comprimidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón de maíz, combinados con aglutinante de goma arábica, almidón de maíz o gelatina, disgregantes tales como almidón de patata o polivinilpirrolidona reticulada (PVPP) y lubricantes tales como ácido esteárico o estearato de magnesio.

35 Los ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos, etc.

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

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

45 Para la administración parenteral, los compuestos pueden formularse como una dosificación inyectable del principio activo en un líquido o en suspensión. Las preparaciones comprenden habitualmente un disolvente estéril fisiológicamente tolerado que puede comprender una emulsión de agua en aceite con o sin tensioactivo y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aceites que pueden usarse para dichas preparaciones son parafinas y triglicéridos de origen vegetal, animal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja y aceite mineral. Las soluciones inyectables comprenden en general vehículos líquidos tales como, preferentemente, agua, solución salina, dextrosa o soluciones de azúcares relacionados, etanol y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol.

50 Las sustancias pueden administrarse como un sistema parche transdérmico, como inyección o implante de liberación prolongada si la formulación hace posible la administración sostenida del principio activo. La sustancia activa puede comprimirse como gránulos o cilindros estrechos y administrarse subcutáneamente o intramuscularmente como una inyección o implante de liberación prolongada.

Los productos farmacéuticos pueden comprender también además conservantes, solubilizantes, sustancias de aumento de la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes

aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, agentes de revestimiento o antioxidantes. Además también pueden comprender otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento permiten los métodos de uso siguientes:

- 5 - Como combinación terapéutica en forma de un producto o de un kit que está compuesto por componentes individuales que consisten en un compuesto descrito en el presente documento, en forma libre o como una sal farmacéuticamente útil, y al menos una forma farmacéutica cuyo principio activo tiene un efecto hipotensor, inotrópico, antidiabético, reductor de la obesidad o de disminución del nivel de lípidos, que puede usarse simultáneamente o de forma secuencial. El producto y el kit pueden comprender instrucciones para su uso.
- 10 - Como método para un uso combinado, tal como; por ejemplo, en una sucesión secuencial o simultánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente útil, y de un segundo principio activo con efecto hipotensor, inotrópico, antidiabético, reductor de la obesidad o de disminución del nivel de lípidos.

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente útiles pueden usarse en combinación con

- 15 (i) uno o más principios activos hipotensores, tales como, por ejemplo:
 - inhibidores de renina tales como alisquireno;
 - bloqueantes del receptor de angiotensina II, tales como candesartán, irbesartán, olmesartán, losartán, valsartán, telmisartán, etc.;
 - inhibidores de la ACE tales como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril, etc.;
 - 20 - antagonistas del calcio tales como nifedipina, nicardipina, verapamilo, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, galopamilo, etc.;
 - diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona, etc.;
 - bloqueantes del receptor de aldosterona tales como espironolactona, eplerenona;
 - 25 - bloqueantes del receptor de endotelina tales como bosentán;
 - inhibidores de la fosfodiesterasa tales como amrinona, sildenafilo;
 - vasodilatadores directos tales como dihidralazina, minoxidil, pinacidil, diazóxido, nitroprusida, flosequinán, etc.;
 - 30 - bloqueantes de receptores α y β tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propanolol, timolol, carteolol, etc.;
 - inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP);
 - simpaticolíticos tales como metildopa, donidina, guanabenz, reserpina;
- (ii) uno o más agentes que tienen actividad inotrópica, tales como, por ejemplo:
 - glucósidos cardiacos tales como digoxina;
 - 35 - estimuladores de receptores β tales como dobutamina
 - hormona tiroidea tal como tiroxina;
- (iii) uno o más agentes que tienen actividad antidiabética, tales como, por ejemplo:
 - insulinas tales como insulina aspart, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina y derivados de insulina de acción rápida, media y prolongada y combinaciones;
 - 40 - sensibilizantes a la insulina tales como rosiglitazona, pioglitazona;
 - sulfonilureas tales como glibenclamida, gliclazida, gliburida, etc.;
 - biguanidas tales como metformina;

- inhibidores de glucosidasa, tales como acarbosa, miglitol;
 - meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida;
- (iv) uno o más ingredientes reductores de la obesidad, tales como, por ejemplo:

- inhibidores de la lipasa tales como orlistat;
- 5
- supresores del apetito tales como sibutramina, fentermina;
- (v) uno o más ingredientes de disminución del nivel de lípidos, tales como, por ejemplo,
- inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.;
 - derivados de fibrato tales como fenofibrato, gemfibrozilo, etc.;
- 10
- principios activos de unión a ácidos biliares tales como colestipol, colestiramina, colesevelam;
 - inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimibe;
 - ácido nicotínico tal como niacina

15 y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o trastornos vasculares asociados con diabetes y trastornos renales, tales como insuficiencia renal aguda o crónica, en seres humanos y animales. Dichas combinaciones pueden usarse por separado o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente útiles pueden usarse además en combinación con

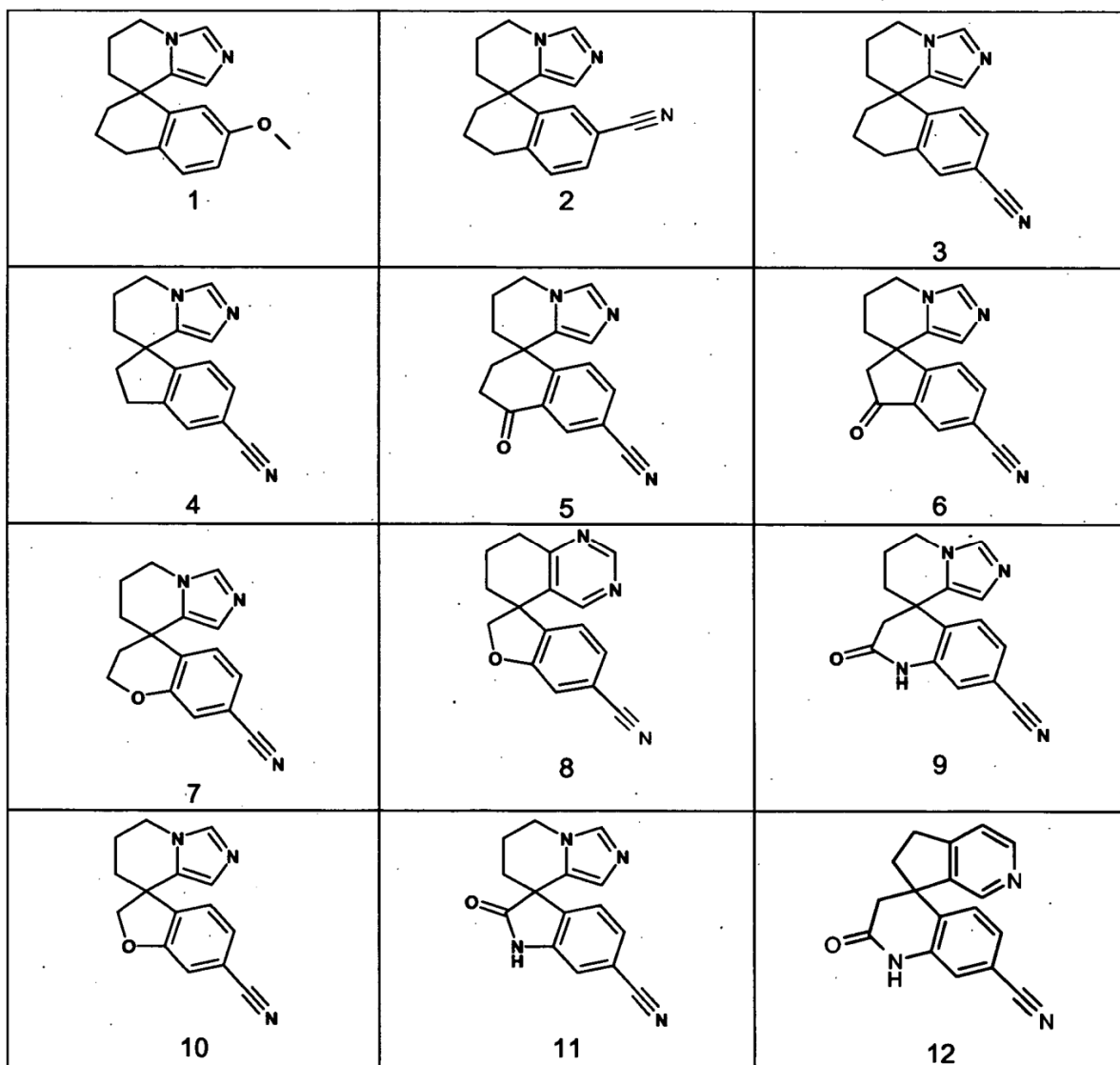
- (i) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona en plasma (CAP, concentración de aldosterona en plasma);
- 20
- (ii) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa del nivel de renina en plasma (CRP, concentración de renina en plasma);
 - (iii) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa de la actividad de renina en plasma (ARP, actividad de renina en plasma);
- 25
- (iv) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa del nivel de aldosterona/renina en plasma (CAR, concentración de aldosterona/renina);
 - (v) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa de la actividad de aldosterona/renina en plasma (RAR, relación de actividad de aldosterona respecto a renina)
- 30
- (vi) un sistema de ensayo de diagnóstico que permita la determinación cuantitativa del nivel de cortisol en plasma (CCP, concentración de cortisol en plasma).

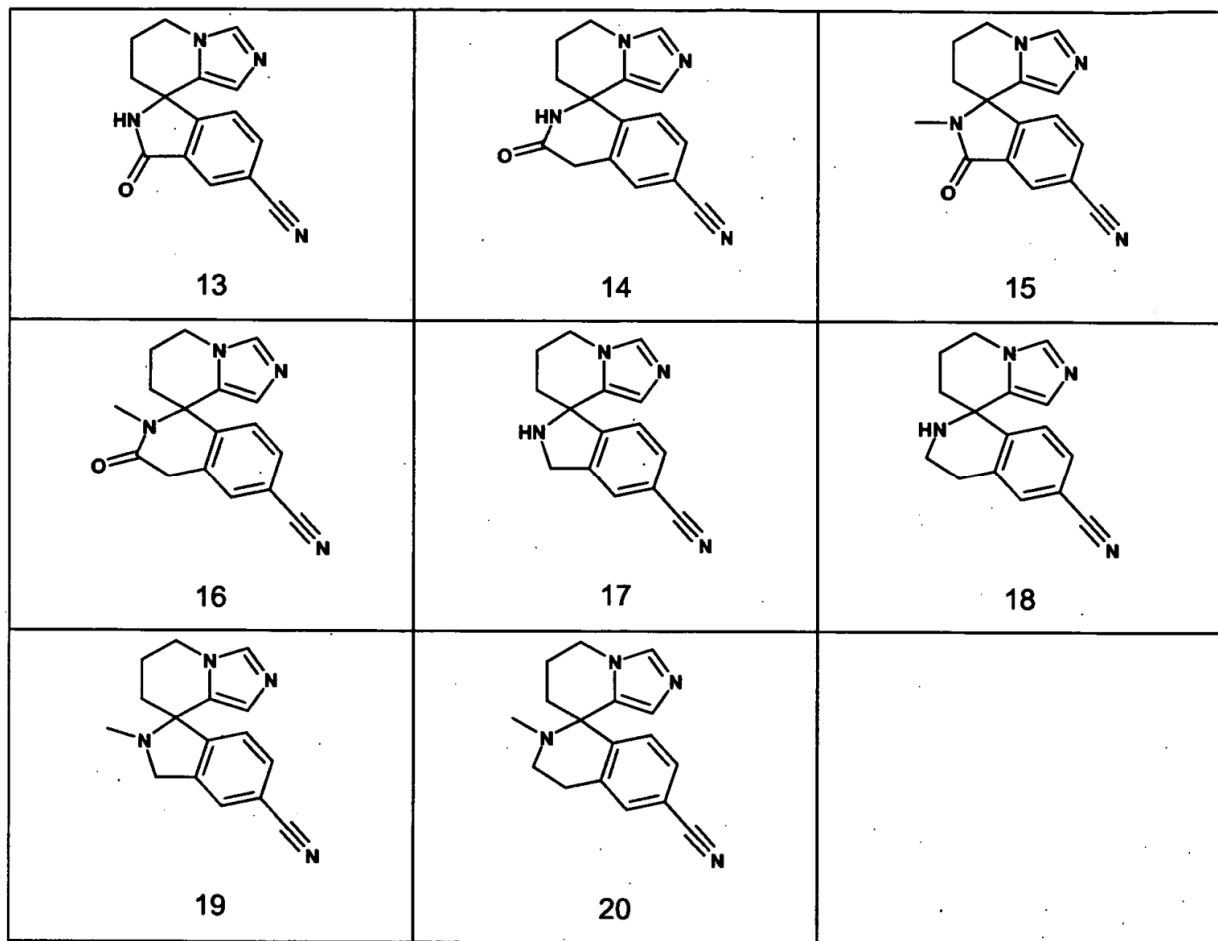
Dichas combinaciones de diagnóstico-terapia pueden usarse por separado o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

EJEMPLOS

35 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius, y las presiones en mbar. A menos que se mencione otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La abreviatura "Fr = xx (A)" significa, por ejemplo, que se encuentra que el Fr en el sistema disolvente A tiene un valor xx. La proporción de disolventes unos con respecto a otros siempre se establece en fracciones en volumen. Los nombres químicos de los productos finales e intermedios se generaron con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature). Los nombres químicos de compuestos espiro se generaron con la ayuda del programa

40 ACD-Name.





Sistemas de fase móvil de cromatografía de capa fina:

- A Diclorometano
- B Diclorometano-metanol = 99:1
- 5 C Diclorometano-metanol = 98:2
- D Diclorometano-metanol = 97:3
- E Diclorometano-metanol = 96:4
- F Diclorometano-metanol = 95:5
- G Diclorometano-metanol = 9:1
- 10 H Diclorometano-metanol = 4:1
- I Diclorometano-metanol-agua-ácido acético conc. = 170:26:3:1
- J Diclorometano-metanol-agua-ácido acético conc. = 150:54:10:1
- K Diclorometano-metanol-amoniaco conc. al 25% = 97:3:1
- L Diclorometano-metanol-amoniaco conc. al 25% = 95:5:1
- 15 M Diclorometano-metanol-amoniaco conc. al 25% = 90:10:1
- N Diclorometano-metanol-amoniaco conc. al 25% = 200:10:1
- O Diclorometano-metanol-amoniaco conc. al 25% = 200:20:1

P Acetato de etilo

Q Acetato de etilo-heptano = 3:1

R Acetato de etilo-heptano = 2:1

S Acetato de etilo-heptano = 1:1

5 T Acetato de etilo-heptano = 1:2

U Acetato de etilo-heptano = 1:3

V Acetato de etilo-heptano = 1:4

W Acetato de etilo-heptano = 1:5

X Acetato de etilo-heptano = 1:6

10 Y Acetato de etilo-heptano = 1:10

Z Tolueno/acetato de etilo = 1:1

AA Tolueno/metanol = 6:1

Gradientes de HPLC sobre Hypersil BDS C-18 (5 µm); columna: 4 x 125 mm:

de 95% de agua*/5% de acetonitrilo* a 0% de agua*/100% de acetonitrilo* en 10 minutos + 2 minutos (1 ml/min)

15 * contiene ácido trifluoroacético al 0,1%

Las abreviaturas usadas son las siguientes:

Fr relación de distancia recorrida por una sustancia con respecto a la distancia del eluyente desde punto de partida en la cromatografía de capa fina

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

20 p.f. punto de fusión (temperatura)

Ejemplo 1:

7'-Metoxi-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftaleno]

25 Una mezcla de 10,500 mmol de 8-[3-(4-metoxifenil)propil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,5-a]piridin-8-ol en 50 ml de diclorometano y 15 g de ácido polifosfórico se hizo reaccionar en un baño de ultrasonidos durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de hielo-agua y se ajustó a un pH de 8 usando NaOH 5 M. La fase orgánica se retiró por separación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto del título en bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. Fr = 0,32 (diclorometano-etanol = 95:5); Tr = 5,98.

30 El material de partida se preparó como se indica a continuación:

a) 8-[3-(4-Metoxifenil)propil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-ol

35 Un matraz de tres bocas con embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con 285,000 mmol de limaduras de magnesio en 50 ml de THF. Con agitación a una temperatura del baño de aceite de 70°C, se añadió gota a gota una solución de 37,100 mmol de 3-(4-metoxifenil)bromopropano [57293-19-3] y 28,500 mmol de 1-bromo-2-cloroetano en 40 ml de THF durante 45 minutos. La mezcla se agitó posteriormente a 70°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y la solución sobrenadante se transfirió usando una cánula de transferencia a un segundo matraz de tres bocas, equipado con embudo de adición. La solución de Grignard obtenida de esta manera se mezcló gota a gota, con refrigeración mediante un baño de hielo, con 28,500 mmol de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a] piridin-8-ona [426219-51-4] en solución en 50 ml de THF durante 10 minutos. Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó con 150 ml de HCl acuoso 0,5 M y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. A partir del residuo, se obtuvo el compuesto del título por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) en forma de un aceite de color ámbar. Fr = 0,08 (diclorometano-etanol = 98:2); Tr = 5,50.

Ejemplo 2

3',4',6,7-Tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-7'-carbonitrilo

Un aparato purificado por cocción se cargó en una atmósfera de argón con 1,160 mmol de trifluorometanosulfonato de 3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-7'-ilo junto con 2,320 mmol de cianuro de cinc (II) en 15 ml de N,N-dimetilformamida desgasificada. Se añadieron 0,093 mmol de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 100 ml de hielo-agua. Se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. A partir del residuo, se obtuvo el compuesto del título por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) en forma de un sólido de color blanco. Fr = 0,165 (diclorometano-amoniaco 2 M en EtOH = 95:5); Tr = 5,64.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a) Trifluorometanosulfonato de 3',4',6,7-Tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-7'-ilo

Se agitaron 3,930 mmol de 3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-7'-ol, 7,86 mmol de N-etildiisopropilamina y 7,860 mmol de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en 25 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó y del residuo se obtuvo el compuesto del título por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) en forma de un aceite de color amarillo. Fr = 0,25 (diclorometano-amoniaco 2 M en EtOH = 95:5); Tr = 7,00.

b) 3',4',6,7-Tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-7'-ol

Se introdujeron 7,450 mmol de 7'-metoxi-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftaleno] (Ejemplo 1) a 0°C en 50 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota 18,630 mmol de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se mezcló con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agitó minuciosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se retiró por separación y la fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo. El compuesto del título en bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. Fr = 0,28 (diclorometano-etanol = 95:5); Tr = 5,22.

Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 y 2:

3 3',4',6,7-Tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-6'-carbonitrilo

30 partiendo de 3-(3-metoxifenil)bromopropano [6943-97-1]

4 2',3',6,7-Tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-inden]-5'-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, partiendo de 5'-metoxi-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-inden] y se identificó basándose en el valor de Fr.

El material de partida se preparó como se indica a continuación:

35 a) 5'-Metoxi-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-inden]

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 y 1a, partiendo de 3-(3-metoxifenil)bromoetano [2146-61-4] y se identificó basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 5

4'-Oxo-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-6'-carbonitrilo

40 El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, a partir de 6'-metoxi-2',3',6,7-tetrahidro-4'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-4'-ona y se identificó basándose en el valor de Fr.

El material de partida se preparó como se indica a continuación:

a) 6'-Metoxi-2',3',6,7-tetrahidro-4'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftalen]-4'-ona

45 Una solución de 1 mmol de 7'-metoxi-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-naftaleno] (Ejemplo 1) en 20 ml de dimetilsulfóxido se mezcló con 3 mmol de 1-hidroxi-3H-benzo[d][1,2]yodooxol-1,3-diona (IBX) [61717-

82-6] y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. La fase orgánica se lava con carbonato ácido sódico al 5% (3 x) y agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. A partir del residuo, se identificó el compuesto del título por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

- 5 El compuesto que se muestra a continuación se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5:
- 6 3'-Oxo-2',3',7,8-tetrahidro-6H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-5,1'-inden]-5'-carbonitrilo
- El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, partiendo de 5'-metoxi-7,8-dihidro-6H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-5,1'-inden]-3'(2'H)-ona y se identificó basándose en el valor de Fr.
- El material de partida se preparó como se indica a continuación:
- 10 a) 5'-Metoxi-7,8-dihidro-6H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-5,1'-inden]-3'(2'H)-ona
- El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5a, partiendo de 5'-metoxi-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-indeno] (Ejemplo 4a) y se identificó basándose en el valor de Fr.
- Ejemplo 7
- 15 2,3,6',7'-Tetrahidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-7-carbonitrilo
- El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 y 2a, partiendo de 2,3,6',7'-tetrahidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-7-ol y se identificó basándose en el valor de Fr.
- Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:
- a) 2,3,6',7'-Tetrahidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-7-ol
- 20 Una mezcla de 1 mmol de 7-metoxi-2,3,6',7'-tetrahidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridina] y 5 ml de yoduro de trimetilsililo en 20 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron cuidadosamente 5 ml de metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se evaporó. A partir del residuo, se identificó el compuesto del título por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 25 b) 7-Metoxi-2,3,6',7'-tetrahidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridina]
- Una solución de 2,61 mmol de trimetilsililoxi trifluorometanosulfonato en 1 ml de diclorometano a 0°C se mezcló con una solución de 1,27 mmol de tetracloruro de titanio en 1,5 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y después se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 0,83 mmol de 7-metoxi-6',7'-dihidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-2(3H)-ona y 4,17 mmol de trietilsilano en 2 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 30 c) 7-Metoxi-6',7'-dihidro-5'H-espiro[cromen-4,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-2(3H)-ona
- 35 Una solución de 1,20 mmol de 4-(3-hidroxipropil)-4-(1H-imidazol-4-il)-7-metoxicroman-2-ona y 1,44 mmol de N-etildisopropilamina en 10 ml de diclorometano se mezcló gota a gota a temperatura ambiente con 1,20 mmol de cloruro de metanosulfonilo y posteriormente la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La conversión en el intermedio de mesilato se observó por medio de HPLC. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se sometió a y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron (temperatura del baño: 30°C). El residuo se recogió en 10 ml de acetonitrilo y se calentó hasta el punto de ebullición en un baño de aceite durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 40 d) 4-(3-Hidroxipropil)-4-(1H-imidazol-4-il)-7-metoxicroman-2-ona
- 45 Una solución de 1 mmol de 4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-4-(3-benciloxipropil)-7-metoxi-croman-2-ona en 15 ml de metanol y 2 ml de conc HCl se hidrogenó en presencia de 100 mg de Pd al 10%/C a 15°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se sometió a filtración clarificante y el filtrado se evaporó. El compuesto del título en bruto se identificó basándose en el valor de Fr y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

e) 4-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-4-(3-benciloxipropil)-7-metoxicroman-2-ona

Una solución de 1 mmol de 4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-7-metoxicromen-2-ona en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió a una solución de 3 mmol de bromuro de 3-(fenilmetoxi)propilmagnesio [183312-54-1] en 5 ml de tetrahidrofurano. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

f) 4-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-7-metoxicromen-2-ona

Una mezcla de 1 mmol de 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropionato de etilo y 1 mmol de 3-metoxifenol [150-19-6] se mezcló gota a gota a 0°C con 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añadieron 0,25 ml de cloruro de fosforilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vertió en una mezcla 1:1 de hielo y solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con cloroformo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

g) 3-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropionato de etilo

Una solución de 1 mmol de 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo [74294-73-8] en 5 ml de tolueno a 85°C se mezcló con 2 mmol de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite). Se añadieron gota a gota 2 mmol de acetato de etilo durante 2 horas y la mezcla se agitó a 70°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El compuesto del título se identificó basándose en el valor de Fr y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

Ejemplo 8

7',8'-Dihidro-6'H-espiro[1-benzofuran-3,5'-quinazolin]-6-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 y 2a, partiendo de 7',8'-dihidro-6'H-espiro[1-benzofuran-3,5'-quinazolin]-6-ol y se identificó basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a) 7',8'-Dihidro-6'H-espiro[1-benzofuran-3,5'-quinazolin]-6-ol

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7b, partiendo de 6-metoxi-7',8'-dihidro-6'H-espiro[1-benzofuran-3,5'-quinazolina] y se identificó basándose en el valor de Fr.

b) 6-Metoxi-7',8'-dihidro-6'H-espiro[1-benzofuran-3,5'-quinazolina]

Una solución de 1 mmol de 5-(2-bromo-5-metoxifenoximetil)-7,8-dihidroquinazolina, 0,5 mmol de azoisobutironitrilo (AIBN) y 1,5 mmol de hidruro de tributilestano en 50 ml de benceno se calentó a reflujo durante 1-2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se recogió en éter dietílico. La solución se mezcló con NaOH 1 M y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución 1 M de hidróxido sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

c) 5-(2-Bromo-5-metoxifenoximetil)-7,8-dihidroquinazolina

Una solución de 10 mmol de 5-(2-bromo-5-metoxifenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-5-ol y 20 mmol de oxicloruro de fósforo en 20 ml de piridina se calentó a reflujo durante 0,5-1 hora. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con terc-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

d) 5-(2-Bromo-5-metoxifenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5-ol

Una solución de 10 mmol de 7',8'-dihidro-6'H-espiro[oxiran-2,5'-quinazolina] y 15 mmol de 2-bromo-5-metoxifenol [63604-94-4] en 30 ml de 2-propanol se mezcló con 20 mmol de carbonato potásico en polvo fino. La mezcla se calentó a reflujo durante 12-18 horas, se enfrió y se filtró sobre Hyflo. El filtrado se evaporó y el compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

e) 7',8'-Dihidro-6'H-espiro[oxiran-2,5'-quinazolina]

Se mezcló hidruro sódico (22 mmol) lavado con pentano en una atmósfera de argón con 20 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 60°C durante una hora y después se diluyó con 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió una solución de 21 mmol de yoduro de trimetilsulfonio en 5 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 20 mmol de 7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona [21599-28-0] en 5 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 20-60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera fría y se extrajo con terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

El compuesto que se muestra a continuación se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8:

10. 6',7'-Dihidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-6-carbonitrilo partiendo de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4].

Síntesis alternativa para 6',7'-dihidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-6-carbonitrilo.

6',7'-Dihidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridin]-6-carbonitrilo

15. El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, partiendo de 6-metoxi-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridina] y se identificó basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a) 6-Metoxi-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridina]

20. Una mezcla de 1,9 mmol de 6-metoxi-1',6',7',8a'-tetrahidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridina] y 3 g de dióxido de manganeso en 50 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración sobre Hyflo y el filtrado se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

b) 6-Metoxi-1',6',7',8a'-tetrahidro-5'H-espiro[1-benzofuran-3,8'-imidazo[1,5-a]piridina]

25. Una solución de 31 mmol de 1-(6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-il)metanamina y 31 mmol de N,N-dimetilformamida dimetilacetil en 50 ml de diclorometano se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El compuesto del título en bruto se identificó basándose en el valor de Fr y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

c) 1-(6-Metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-il)metanamina

30. Una mezcla de 1 mmol de 1'-bencil-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-carbonitrilo y 50 mg de Nickel Raney (activado por lavado con agua hasta pH 7 y lavado con etanol) en 5 ml de etanol se hidrogenó durante 12 horas a 3447 kPa (500 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo y el filtrado se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

d) 1'-Bencil-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-carbonitrilo

35. Una solución de 8 mmol de hidruro de litio y aluminio (1 M en hexano) en 40 ml de tetrahidrofurano a 0°C se trató con 0,39 ml de acetato de etilo y se agitó durante 2 horas a 0°C. A esta solución se le añadió una solución de 1 mmol de 1'-bencil-6-metoxi-2'H-espiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-ona en 12,5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0°C. Se añadieron consecutivamente 30 ml de ácido acético y 6 mmol de una solución acuosa 4,5 M de cianuro potásico. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución 1 M de bicarbonato sódico y se extrajo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo-tetrahidrofurano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

e) 1'-Bencil-6-metoxi-2'H-espiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-ona

45. Una suspensión de 1 mmol de 1'-bencil-6-hidroxi-2'H-espiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-ona y 1,4 mmol de carbonato potásico en 7 ml de acetona se trató gota a gota con 1,1 mmol de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico y NaOH 2 M, las fases se separaron y la fase orgánica se lava con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

f) 1'-Bencil-6-hidroxi-2'H-espiro[1-benzofuran-3,3'-piperidin]-2'-ona

Una solución de 1 mmol de 1-bencil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-3-hidroximetil-piperidin-2-ona en 3 ml de benceno se trató con 1,2 mmol de tributilfosfina y se enfrió a 0°C. Se añadieron 1,2 mmol de 1,1'-azo-bis(N,N-dimetilformamida). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se añadió hexano. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

g) 1-Bencil-3-(2,4-dihidroxi-fenil)-3-hidroximetil-piperidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2b, partiendo de 1-bencil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-hidroximetil-piperidin-2-ona y se identificó basándose en el valor de Fr.

10 h) 1-Bencil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-hidroximetil-piperidin-2-ona

Una solución de 1 mmol de éster metílico del ácido 1-bencil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-piperidin-3-carboxílico en 10 ml de metanol se trató con 2 mmol de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El metanol se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

15 i) Éster metílico del ácido 1-bencil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-piperidin-3-carboxílico

Una solución de 1 mmol de 1-bencil-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperidin-2-ona [597553-90-7] en 20 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -70°C y se trató gota a gota con una solución de 1,2 mmol de diisopropilamida de litio en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó 15 minutos a -70°C. Se añadió una solución de 1,2 mmol de cloroformiato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano a -70°C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante un periodo de 7 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 9

2'-Oxo-2',3',6,7-tetrahidro-1'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,4'-quinolin]-7'-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, partiendo de 7'-metoxi-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona y se identificó basándose en el valor de Fr.

El material de partida se preparó como se indica a continuación:

a) 7'-Metoxi-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona

Una mezcla de 1 mmol de (702) (Ejemplo 7c) y 2,8 g de acetato de amonio seco se calentó en un tubo cerrado a 190°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se digirió con agua. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Síntesis alternativa para 2'-oxo-2',3',6,7-tetrahidro-1'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,4'-quinolin]-7'-carbonitrilo

2'-Oxo-2',3',6,7-tetrahidro-1'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,4'-quinolin]-7'-carbonitrilo

Una solución de 1 mmol de 3'-oxo-2',3',7,8-tetrahidro-6H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-5,1'-inden]-5'-carbonitrilo (Ejemplo 6) en 6 ml de acetonitrilo se mezcló a temperatura ambiente con 3 mmol de O-mesitilensulfonilhidroxilamina y posteriormente la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 11

45 2'-Oxo-1',2',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-6'-carbonitrilo

Una solución de 1 mmol de 6'-ciano-2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de metilo en 14 ml de dimetilsulfóxido y 1,4 ml de agua se trató con 1,14 mmol de cianuro sódico y se calentó a

160°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

- 5 a) 6'-Ciano-2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de metilo
- El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, 2a y 2b, partiendo de 6'-metoxi-2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de metilo y se identificó basándose en el valor de Fr.
- b) 6'-Metoxi-2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de metilo
- 10 Una solución de 1 mmol de 6'-metoxi-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en 5 ml de N,N-dimetilformamida se trató con 1,2 mmol de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se añadieron 1,2 mmol de cloroforniato de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 15 c) 6'-Metoxi-6,7-dihidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- Una mezcla de 1,9 mmol de 6'-metoxi-1,6,7,8a-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona y 3 g de dióxido de manganeso en 50 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración sobre Hyflo y el filtrado se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO 60F) basándose en el valor de Fr.
- 20 d) 6'-Metoxi-1,6,7,8a-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- Una solución de 31 mmol de 2'-(aminometil)-6-metoxiespiro[indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona y 31 mmol de N,N-dimetilformamida dimetilacetal en 50 ml de diclorometano se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 25 e) 2'-(Aminometil)-6-metoxiespiro[indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona
- Se disolvió 1 mmol de 2'-(aminometil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo en 2 ml de diclorometano y la solución se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó más material de partida y después se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 30 f) 2'-(Aminometil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo
- Se disolvió 1 mmol de 2'-(azidometil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano. La solución se trató con 1,5 mmol de trifenilfosfina y unas gotas de una solución al 25% de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 40 g) 2'-(azidometil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo
- Se disolvieron 10 mmol de 6-metoxi-2'-[[metilsulfonil]oxi]metil]-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo en 20 ml de N,N-dimetilformamida y se trataron con 15 mmol de azida sódica. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas y después se vertió en agua y se extrajo con terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.
- 45 h) 6-metoxi-2'H(metilsulfonil)oxi]metil]-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo

Una solución de 10 mmol de 2'-(hidroximetil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1' (2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo en 30 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se trató con 15 mmol de trietilamina, seguido de 11 mmol de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

i) 2'-(Hidroximetil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo

Una solución de 1 mmol de 2'-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-dicarboxilato de di-terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano se trató con 1,5 mmol de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano) y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

j) 2'-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-6-metoxi-2-oxo-1'H-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1,1'(2H)-di-carboxilato de di-terc-butilo

Una solución de 1 mmol de 2'-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-6-metoxi-2-oxoespiro[indol-3,3'-piperidin]-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en 5 ml de acetonitrilo se trató con 2,2 mmol de N,N-dimetilaminopiridina y 2,2 mmol de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, después se vertió en agua y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

k) 2'-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-6-metoxi-2-oxoespiro[indol-3,3'-piperidin]-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 1 mol de 3-(3-amino-propil)-6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona en 5 ml de etanol se trató con 5 mmol de clorhidrato de acetato sódico y 5 mmol de (terc-butil-dimetil-silanilo)xi)-acetaldehído [102191-92-4] y se agitó a 60°C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se trató con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y éter dietílico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

l) Clorhidrato de 3-(3-amino-propil)-6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una solución de 30 mmol de 3-(6-metoxi-1H-indol-3-il)propilamina [105338-78-1] en 6,5 ml de dimetilsulfóxido se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 3,8 ml de HCl conc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con 50 ml de etanol. La mezcla se agita durante 1 hora y después se enfrió a 4°C durante varias horas. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y éter dietílico y se secaron. El compuesto del título se identificó basándose en el valor de Fr

Ejemplo 12

2'-Oxo-2',3',5,6-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-7'-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 y 2a, partiendo de 7'-hidroxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona y se identificó basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a) 7'-Hidroxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2b, partiendo de 7'-hidroxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona y/o 7'-metoxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)ona y se identificó basándose en el valor de Fr..

b) 7'-Metoxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona y/o 7'-Hidroxi-5,6-dihidro-1'H-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona

Se cargaron 5 mmol de 2-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il)-N-(3-metoxifenil)acetamida en un recipiente de polietileno y se mezclaron con 50 ml de HF. El recipiente se cerró herméticamente y la solución de reacción se dejó

en reposo a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de HF se retiró por medio de una corriente de argón y el residuo se recogió en éter dietílico. La solución se lavó cuidadosamente con una solución saturada de carbonato ácido sódico, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

5 c) 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il)-N-(3-metoxifenil)acetamida

Una solución de 50 mmol de N-(3-metoxifenil)acetamida [588-16-9] en 200 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -40°C. Se añadieron gota a gota 110 mmol de butil litio (1,6 M en hexano) a -40 - -30°C y posteriormente la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -40°C y se añadió gota a gota una solución de 50 mmol de 5,6-dihidro[2]piridin-7-ona [51907-18-7] en 50 ml de tetrahidrofurano a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2-4 h y después se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con terc-butil metil éter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 13

15 3'-Oxo-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindolol]-5'-carbonitrilo

Una solución de 1 mmol de éster terc-butílico del ácido 5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a] piridin-8-il]-benzoico en 6 ml de metanol se trató con 6 ml de HCl 4 M en dioxano y se agitó 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 20 ml de diclorometano. Se añadieron 5,0 mmol de trietilamina y 1,0 mmol de anhídrido cíclico del ácido tri-propilfosfónico [68957-94-8] (50% en acetato de etilo) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

25 a) Ester terc-butílico del ácido 5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il]-benzoico

En un matraz seco en una atmósfera de Ar se pusieron 1,05 mmol de cloruro de isopropilmagnesio · cloruro de litio en solución de tetrahidrofurano (preparada a partir de magnesio, cloruro de litio seco y cloruro de isopropilo en THF de acuerdo con A. Krasovskiy y P. Knochel; Angewandte Chemie International Edition 2004, 43, 3333-3336). La solución se enfrió a -15°C y se añadió en una porción 1 mmol de éster terc-butílico del ácido 5-ciano-2-yodo-benzoico. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -10°C y después se añadieron 0,02 ml de una solución de cianuro de cobre (I) · 2 cloruro de litio (1,0 M en tetrahidrofurano) así como 1,1 mmol de [6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-(8E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

b) [6,7-Dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-(8E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico

Una mezcla de 1 mmol de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4] y 1,2 mmol de amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico se trató gota a gota con 0,35 ml de tetra-isopropóxido de titanio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, después se vertió en 5 ml de salmuera y 10 ml de acetato de etilo y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo y el filtrado se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

45 c) Éster terc-butílico del ácido 5-ciano-2-yodo-benzoico

Se calentaron a reflujo 8,9 mmol de ácido 5-ciano-2-yodo-benzoico [219841-92-6] con 6 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de N,N-dimetilformamida hasta que se disolvió todo el sólido y no se produjo más desprendimiento de gas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con 32 mmol de alcohol terc-butílico seco y 49 mmol de piridina seca en 5 ml de cloroformo a 0°C en una atmósfera de Ar. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 14

3'-Oxo-3',4',6,7-tetrahydro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

5 El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12, partiendo de ácido {5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il]-fenil}-acético y se identificó basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a1) Ácido {5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-y]-fenil}-acético

10 Una solución de 1 mmol de ácido 5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il]-benzoico en 10 ml de diclorometano se trató con 2 mmol de cloruro de oxalilo. La reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota). Después de agitar durante 15 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano seco y se evaporó. El residuo se recogió en tetrahidrofurano seco y se enfrió a 0°C. La solución se trató con una solución de diazometano en éter dietílico (1,5%) y se agitó durante 3 horas a 0°C y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con terc-butil metil éter y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano con exclusión de la luz. La solución se enfrió a -15°C y se trató en varias porciones con una solución de trifluoroacetato plata (0,22 M en trietilamina) hasta que se completó la conversión. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en 0,1 M NaOH -- la fase acuosa se lava con terc-butil metil éter y después se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (1 x) y con terc-butil metil éter (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

b1) Ácido 5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il]-benzoico

25 Una solución agitada de 2 mmol de éster terc-butílico del ácido 5-ciano-2-[8-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il]-benzoico (Ejemplo 13a) en 50 ml de diclorometano se enfrió a -10°C. Se añadieron lentamente 8 mmol de tetracloruro de titanio y la temperatura se llevó a 0°C. Después de agitar durante 2 horas, se añadió una solución enfriada 2 M de HCl. La fase orgánica se separa, se lavó con HCl 2 M (3 x) y salmuera (2 x) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

30 Síntesis alternativa para 3'-oxo-3',4',6,7-tetrahydro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

3'-Oxo-3',4',6,7-tetrahydro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

35 Se añadió 1 mmol de 3-Cianometil-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrilo a una solución de 3 ml de ácido metanosulfónico a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se inactivó con agua enfriada con hielo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

a2) 3-Cianometil-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-8-il)-benzonitrilo

40 En un matraz seco en una atmósfera de Ar se pusieron 1,05 mmol de cloruro de isopropilmagnesio · cloruro de litio en solución de tetrahidrofurano (preparada a partir de magnesio, cloruro de litio seco y cloruro de isopropilo en THF de acuerdo con A. Krasovskiy y P. Knochel; Angewandte Chemie International Edition 2004, 43, 3333-3336). La solución se enfrió a -15°C y se añadió en una porción 1 mmol de 3-cianometil-4-yodo-benzonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -10°C y se añadieron 0,02 ml de una solución de cianuro de cobre (I) · 2 cloruro de litio (1,0 M en tetrahidrofurano) así como 1,1 mmol de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona [426219-51-4]. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

b2) 3-Cianometil-4-yodo-benzonitrilo

50 Se añadieron gota a gota 2 mmol de nitrito sódico en 5 ml de agua durante 10 minutos a una solución agitada de 2 mmol de 4-amino-3-cianometil-benzonitrilo en 6 ml de agua y 3 ml de ácido sulfúrico conc. a 0°C. Después de 15

minutos más a 5°C, se añadió rápidamente una solución de 3,9 mmol de yoduro potásico en 6 ml de agua y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió tiosulfato sódico acuoso al 10%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

5 c) 4-Amino-3-cianometil-benzonitrilo

Se calentaron 2 mmol de (2-Amino-5-bromo-fenil)-acetronitrilo [882855-95-0] y 4 mmol de cianuro de cobre (I) a 200°C en 2 ml de N-metilpirrolidinona durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se separa, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

Ejemplo 15

2'-Metil-3'-oxo-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo

Una solución de 1 mmol de 3'-oxo-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo (Ejemplo 13) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se trató con 1,2 mmol de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se añadieron 1,2 mmol de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

20 El compuesto que se muestra a continuación se preparó por procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15:

16 2'-Metil-3'-oxo-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

Ejemplo 17

2',3',6,7-Tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo

25 A una solución de 1,0 mmol de 3'-oxo-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo (Ejemplo 13) en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 3,0 mmol de una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con 10 ml de metanol. Después de que cesara el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se evaporó. El compuesto del título se identificó a partir del residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 60F) basándose en el valor de Fr.

30 Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon por procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17:

18 3',4',6,7-Tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

35 partiendo de 3'-oxo-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo (Ejemplo 14).

19 2'-Metil-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo

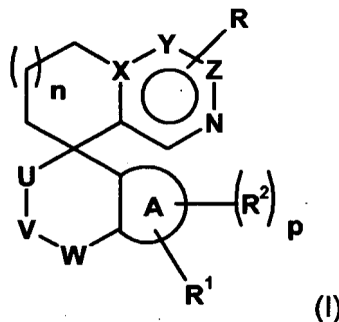
partiendo de 2'-metil-3'-oxo-2',3',6,7-tetrahidro-5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoindol]-5'-carbonitrilo (Ejemplo 15).

20 2'-Metil-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,SH-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo

40 partiendo de 2'-metil-3'-oxo-3',4',6,7-tetrahidro-2'H,5H-espiro[imidazo[1,5-a]piridin-8,1'-isoquinolin]-6'-carbonitrilo (Ejemplo 16).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general



en la que

- 5 A es arilo o heterociclilo;
 U es $-C(R^3)(R^4)-$, $-O-$, $-S(O)_m$, $-N(R^5)-$ o un enlace;
 V es $-C(R^3)(R^4)-$ o
- a) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$, V es, como alternativa, $-O-$, $-S(O)_m$ o $-N(R^5)-$,
 b) si U es $-S(O)_m$, V es, como alternativa, $-N(R^5)-$, o
- 10 c) si U es $-N(R^5)-$, V es, como alternativa, $-S(O)_m$;
 W es $-C(R^3)(R^4)-$ o
- a) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-C(R^3)(R^4)-$, W es, como alternativa, $-O-$, $-S(O)_m$ o $-N(R^5)-$,
 b) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-S(O)_m$, W es, como alternativa,
 15 $-N(R^5)-$,
 c) si U es un enlace o $-C(R^3)(R^4)-$ y V es $-N(R^5)-$, W es, como alternativa, $-S(O)_m$, o
 d) si U es $-N(R^5)-$ y V es $-C(O)-$, W es, como alternativa, $-N(R^5)-$;
- X es C o, si Z es un enlace, es como alternativa N;
- 20 Y es C o, si Z es C, es como alternativa N;
- Z es C o un enlace; estando el anillo que contiene Y insaturado de forma máxima;
- R es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 - alquilo C_0-C_4 , halógeno, tri-alquilo C_1-C_4 -sililo, deuterio o trifluorometilo;
- 25 R^1 es alquilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonilo, amino, mono- o di-alquil C_1-C_8 -amino, alquil C_0-C_8 -carbonilamino, alquil C_0-C_8 -carbonil-alquil C_1-C_8 -amino, carbamoilo, mono- o di-alquil C_1-C_8 -aminocarbonilo, carboxilo, carboxi-alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -carbonilo, heterociclilo o arilo, cuyos radicales pueden estar sustituidos con 1-4 alquilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonilo, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, alquil C_0-C_8 -carbonilamino, alquil C_0-C_8 -carbonil-alquil C_1-C_8 -amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C_1-C_8 -aminocarbonilo, carboxi-alquilo C_0-C_4 , alcoxi C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -carbonilo, arilo o heterociclilo;
- 30 R^2
- a) es, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonilo, amino, mono- y di-alquil C_1-C_8 -amino, alquil C_0-C_8 -carbonilamino, alquil C_0-C_8 -carbonil- C_1-C_8 -alquilamino, carbamoilo, mono- o di-alquil C_1-C_8 -aminocarbonilo, carboxilo, carboxi-alquilo C_1-C_4 , halógeno,

ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, heterociclilo o arilo, cuyos radicales pueden estar sustituidos con 1-4 alquilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-carbonil-alquil C₁-C₈-amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₀-C₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, arilo o heterociclilo; o

b) junto con R¹ es un anillo heterocíclico condensado de 5-6 miembros;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

R⁴

a) es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

b) junto con R³ es oxo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquil C₀-C₈-carbonilo;

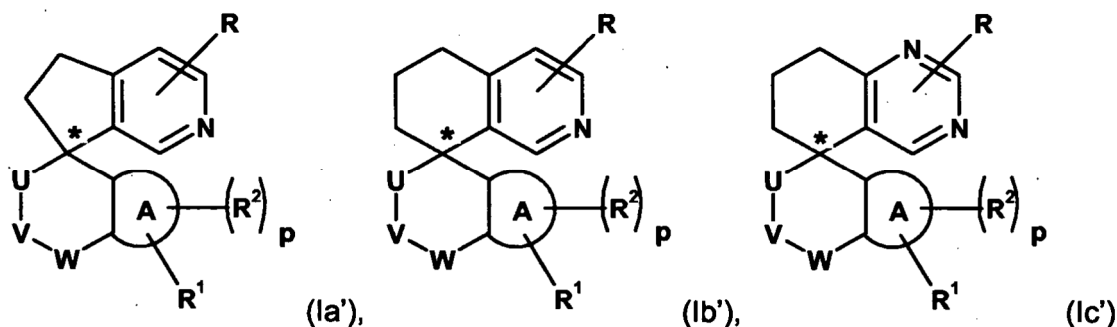
m es un número 0, 1 ó 2;

n es un número 0, 1 ó 2;

p es un número 1, 2 ó 3;

y sus sales, preferentemente sus sales farmacéuticamente útiles.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque responde a la fórmula general



o

siendo las definiciones de los sustituyentes A, R, R¹, R², U, V, W y p como se han especificado para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y teniendo una configuración específica en el átomo de carbono asimétrico marcado con "*".

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R es hidrógeno o deuterio.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es alquilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, halógeno, ciano, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₀-C₈-carbonilamino, alquil C₀-C₈-

carbonil-alquil C₁-C₈-amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C₁-C₈-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₀-C₄, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo o heterociclilo, muy preferentemente formilo, acetilo, ciano o furilo, pirrolidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo sin sustituir o mono-sustituídos.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C₁-C₈, muy preferentemente hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es un número 0 ó 1.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que

R es hidrógeno o deuterio;

10. R¹ es formilo, acetilo, halógeno, ciano o furilo, pirrolidinilo, tiofenilo, tiazolilo o oxazolilo sin sustituir o mono-sustituídos; y

R² es, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈.

8. Uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento.

9. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento humano para prevenir, retrasar la progresión de o tratar estados patológicos, en el que dichos estados se seleccionan de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal aguda y crónica, reestenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, proteinuria, nefropatía, complicaciones diabéticas, tales como nefropatía diabética, infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, formación aumentada de colágeno, fibrosis, cambios tisulares vasculares y coronarios (remodelación) secundarios a hipertensión arterial, disfunción endotelial y edemas secundarios a esclerosis, nefrosis e insuficiencia cardiaca congestiva.

10. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento humano para prevenir, retrasar la progresión de o tratar estados patológicos, en el que dichos estados se seleccionan de síndrome de Cushing, síndrome de ACTH ectópico, cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (EANPP) y complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, síndrome de estrés postraumático, alteración cognitiva después de ictus y exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

11. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el retraso de la progresión de o tratamiento de estados patológicos, en el que dichos estados se seleccionan de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal aguda y crónica, reestenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, proteinuria, nefropatía, complicaciones diabéticas tales como nefropatía diabética, infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, formación aumentada de colágeno, fibrosis, cambios tisulares vasculares y coronarios (remodelación) secundarios a hipertensión arterial, disfunción endotelial y edemas secundarios a esclerosis, nefrosis e insuficiencia cardiaca congestiva.

12. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el retraso de la progresión de o el tratamiento de estados patológicos, en el que dichos estados se seleccionan de síndrome de Cushing, síndrome de ACTH ectópico, cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (EANPP) y complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, síndrome de estrés postraumático, alteración cognitiva después de ictus y exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

13. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y excipientes convencionales.

14. Una combinación farmacéutica en forma de un producto o kit compuesto por componentes individuales que consiste en a) un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y b) al menos una forma farmacéutica cuyo principio activo tiene un efecto hipotensor, inotrópico, metabólico o de disminución del nivel de lípidos.