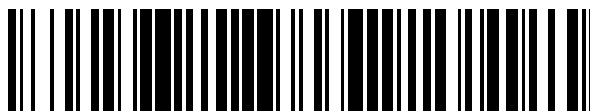


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 378**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61P 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2007 E 07728051 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2010540**

54 Título: **Compuestos espiro-imidazo**

30 Prioridad:

**12.04.2006 CH 619062006**

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

**15.03.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HEROLD, PETER;  
MAH, ROBERT;  
TSCHINKE, VINCENZO;  
STOJANOVIC, ALEKSANDAR;  
MARTI, CHRISTIANE;  
JELAKOVIC, STJEPAN;  
BENNACER, BIBIA y  
STUTZ, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 398 378 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).

**DESCRIPCION**

Compuestos espiro-imidazo

**Campo de la invención**

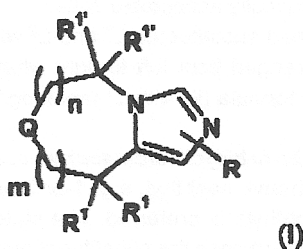
5 La invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, procedimientos para la preparación de los compuestos, productos farmacéuticos que los contienen, y a su uso como ingredientes farmacéuticos activos, especialmente como inhibidores de la aldosterona sintasa.

10 El Documento WO 2004/014914 divulga compuestos que proporcionan agentes farmacológicos que son inhibidores de la enzima P450, aldosterona sintasa, y por tanto, pueden usarse para el tratamiento de estados mediados con la aldosterona. De acuerdo con ello, los compuestos pueden usarse para la prevención, retardo de la progresión, o tratamiento de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación como consecuencia de hipertensión y disfunción endotelial. Los preferidos son los compuestos que son inhibidores selectivos de aldosterona sintasa exentos de efectos secundarios indeseables debido a la inhibición general de citocromo de enzimas P450.

Los Documentos WO 2005/118581 y WO 2005/118557 divulgan compuestos heterocíclicos y un procedimiento para su preparación y el uso de estos medicamentos como medicamentos, en particular como inhibidores de la aldosterona sintasa.

**Descripción detallada de la invención**

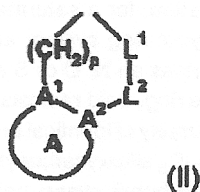
20 La presente invención se refiere en primer lugar a compuestos de la fórmula general



en la cual

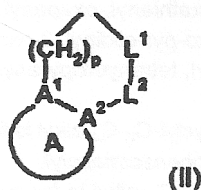
R es deuterio, halógeno o hidrógeno;

a) R<sup>1</sup> es en cada caso hidrógeno, y R<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son conjuntamente un radical de la fórmula



25 o

b) R<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son conjuntamente un radical de la fórmula



y R<sup>1</sup> es en cada caso hidrógeno,

y tanto para a) como para b):

5 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son dos átomos de anillos orto, y A es arilo o heterociclilo, cuyos radicales pueden estar sustituidos por 1-4 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alcóxicarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi o trifluorometilo;

10 L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>-CH=N-, -CH=N-O-, -CH<sub>2</sub>-CH=N-O-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -CH=CH-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH=CH-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH=CH-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH=CH-N=N-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH=CH-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH=CH-SO<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, cuyos radicales pueden estar sustituidos por 1-3 R<sup>3</sup>;

L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o, si L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-, es también -N=CH-, -N=CH-CH<sub>2</sub>-, O-N=CH-CH<sub>2</sub>- o -O-N=CH-, cuyos radicales pueden estar opcionalmente sustituidos por 1-3 R<sup>3</sup> o, si L<sup>1</sup> no es -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, es también un enlace;

15 R<sup>3</sup> es alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> o alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

Q es oxígeno o azufre;

m es un número 0, 1 ó 2;

n es un número 0, 1 ó 2;

p es un número 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 en la que

m y n no son simultáneamente 0 y, si R<sup>1</sup> es hidrógeno, n es 1 ó 2;

y sus sales, de preferencia sus sales aceptables farmacéuticamente.

25 El enlace de los sustituyentes anteriormente mencionados L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> dentro del radical de la fórmula (III) empieza desde A<sup>2</sup> con los sustituyentes L<sup>2</sup> y L<sup>1</sup> dispuestos de izquierda a derecha según se escribe tal como se ha indicado anteriormente. Por ejemplo, el fragmento "-A<sup>2</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>-" del radical de la fórmula (II) con L<sup>1</sup> significando "-CH=CH-O-" y con L<sup>2</sup> significando "-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-" es: "-A<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-O-".

30 El término arilo significa un hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico que generalmente comprende 6-14, de preferencia 6-10, átomos de carbono y es por ejemplo fenilo, naftilo, por ejemplo, 1- ó 2-naftilo o antraceno. Se prefiere arilo conteniendo 6-10 átomos de carbono, en particular fenilo o 1- ó 2-naftilo. Los radicales establecidos pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo, una o dos, en cuyo caso el sustituyente puede estar en cualquier posición, por ejemplo, en la posición o, m o p del radical fenilo o en la posición 3 ó 4 del radical 1- ó 2-naftilo, e igualmente pueden existir presentes una pluralidad de sustituyentes idénticos o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes sobre radicales arilo o los radicales fenilo o naftilo preferidos son: alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alcóxicarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, tri-alquilsililo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi o trifluorometilo.

Aril-alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> es por ejemplo fenilo, naftilo o bencilo.

40 El término heterociclilo significa un sistema de anillo monocíclico, de 4-8 átomos, particularmente de preferencia 5 átomos, saturado, parcialmente saturado o insaturado, un sistema de anillo bicíclico, de 7-12 átomos, particularmente de preferencia 9-10 átomos, saturados, parcialmente saturados o insaturados e igualmente un sistema de anillo tricíclico, de 9-14 átomos, parcialmente saturados o insaturados, el cual comprende un átomo de N, O ó S en al menos uno de los anillos, siendo posible que un átomo adicional de N, O ó S esté presente en un anillo. Dichos radicales pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo, una o dos, y pueden existir igualmente una pluralidad de sustituyentes idénticos o diferentes presentes. Los ejemplos de sustituyentes sobre radicales heterociclilos son: alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alcóxicarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi o trifluorometilo.

50 Heterociclil-alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> saturado es por ejemplo azepanilo, azetidino, aziridinilo, 3,4-dihidropirrolidinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, dioxanilo, [1.4]dioxepanilo, dioxolanilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, ditanilo, ditiolanilo, 2-hidroximetil-pirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metil-piperidinilo, 1-metilpirrolidinilo, morfolinilo, oxatiano, oxepanilo, 2-oxo-azepanilo, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxa-oxazolidinilo, 2-

oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-tetrahidropirimidinilo, 4-oxo-tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo, tiepanilo o tiomorfolinilo.

5 Heterociclil-alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> bicíclico parcialmente saturado es por ejemplo 3,4-dihidro-2H-benzo[1.4]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo o 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolilo.

Heterociclil-alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> bicíclico insaturado es por ejemplo benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]tiofenilo, quinolinilo, imidazo[1.5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo o isoquinolinilo.

Heterociclil-alquilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> monocíclico insaturado es por ejemplo imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirroliilo, tetrazolilo, tiazolilo o tiofenilo.

10 Alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es por ejemplo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario o pentoxi, pero puede ser igualmente un grupo hexoxi o heptoxi.

Alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es de preferencia alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, butoxicarbonilo secundario o butoxicarbonilo terciario.

15 Alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> puede ser de cadena recta o ramificada y/o puenteado y es por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un grupo pentilo, hexilo o heptilo.

Alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> es por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropil-carbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundario o butilcarbonilo terciario.

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

20 Los grupos de compuestos mencionados más adelante no se consideran como cerrados; por el contrario, partes de estos grupos de compuestos pueden ser reemplazados por otro distinto o por las definiciones dadas anteriormente, o estar omitidos, de una manera significativa, por ejemplo, reemplazados en general por definiciones más específicas. Las definiciones mencionadas son de aplicación dentro del ámbito de principios químicos generales tales como, por ejemplo, las valencias usuales de átomos.

25 R es de preferencia deuterio o hidrógeno.

A es de preferencia 4-acetilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-heterociclofenilo opcionalmente substituidos, en el que el heterociclo de preferencia comprende al menos un átomo de nitrógeno, o piridilo.

30 El grupo -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>- es de preferencia alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el cual está opcionalmente substituido por 1-3 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> o alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

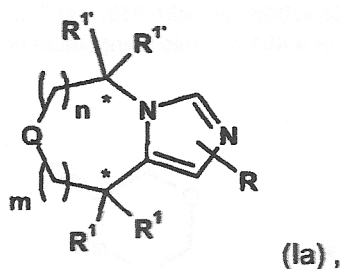
p es de preferencia un número 0 ó 1. p es particularmente de preferencia el número 0.

n es de preferencia un número 0 ó 1. n es particularmente de preferencia el número 1.

35 Los substituyentes preferidos para arilo o heterociclilo son alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente substituido, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente substituido, nitro, óxido, trifluorometilo, trifluorometoxi o trimetilsilanilo. Substituyentes muy particularmente preferidos para arilo o heterociclilo son acetilo, bromo, cloro, ciano, flúor, metanosulfonilo, metoxi, nitro, oxazolilo, óxido, fenilo opcionalmente substituido, tetrazolilo opcionalmente substituido, tiazolilo opcionalmente substituido o tiofenilo opcionalmente substituido.

40 Es igualmente preferido para A ser un substituyente heterociclilo insaturado mono-, di- o tri-substituido, en el que los substituyentes están de preferencia seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente substituido, aril-alcoxicarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente substituido, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi y trifluorometilo.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son los de la fórmula general (Ia)



5 y sales, de preferencia sales aceptables farmacéuticamente, de los mismos, en los cuales R, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, Q, m y n tienen los significados indicados anteriormente para compuestos de la fórmula (I), y en los cuales se aplican análogamente las preferencias anteriores.

\* indica un átomo de carbono asimétrico en el átomo de C para el cual los pares respectivos de sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> no son ambos hidrógeno.

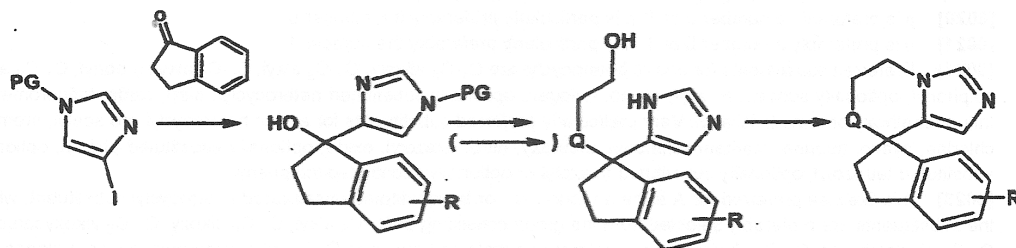
10 Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que poseen al menos un átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma de enantiómeros puros ópticamente, mezclas de enantiómeros, o racematos. Los compuestos que tienen un segundo átomo de carbono asimétrico pueden existir en la forma diastereómeros puros ópticamente, mezclas de diastereómeros, racematos diastómeros, mezclas de racematos diastómeros, o meso compuestos. La invención abarca todas estas formas. Las mezclas de enantiómeros, racematos, mezclas de diastereómeros, racematos diastereómeros, o mezclas de racematos diastereómeros pueden fraccionarse mediante procedimientos convencionales, tales como mediante resolución de racematos, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, HPLC y similares.

15 Los compuestos de la fórmula (Ia) tienen al menos un átomo de carbono asimétrico, el cual está marcado con “\*”. Un compuesto de la fórmula (Ia) ha de entenderse como un compuesto que tiene una configuración específica alrededor del átomo de carbono asimétrico designado. Si se usa un procedimiento de síntesis que conduzca a compuestos racémicos, la resolución del racemato se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, tal como mediante una columna de HPLC quiral. Los compuestos de la fórmula (Ia) tal como se describen en la presente invención muestran una actividad inhibidora aldosterona sintasa y/o 11-β-hidroxilasa pronunciada y una baja actividad inhibidora aromatasa. La actividad aldosterona sintasa anteriormente mencionada puede determinarse, fácilmente y tal como se describe más adelante, mediante ensayos celulares basados en la línea de células de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R. La actividad inhibidora aromatasa anteriormente mencionada, tal como es bien sabido por los técnicos expertos y se describe más adelante, se determina usando el kit de inhibición de enzima Cyp19 comercial, preferiblemente el kit de inhibición de alta transformación directa Cyp19/metoxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), tal como se describe en la presente invención más adelante. En los sistemas de ensayo anteriormente mencionados, los compuestos preferidos de la fórmula (Ia) muestran una actividad aldosterona sintasa que es al menos 5 veces superior, pero de preferencia 10 veces superior, o más preferentemente 20 veces superior que las sustancias de la fórmula (Ia) con la configuración opuesta alrededor del átomo de carbono asimétrico marcado con “\*”. Una mayor actividad de inhibición se corresponde con un menor valor de IC<sub>50</sub>.

20 La expresión “sales aceptables farmacéuticamente” abarca 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. Las sales de compuestos que contienen grupos formadores de sales son, en particular, sales de adición de ácido, sales con bases o bien, en caso apropiado, si están presentes dos o más grupos formadores de sales, son sales mezcladas o sales internas.

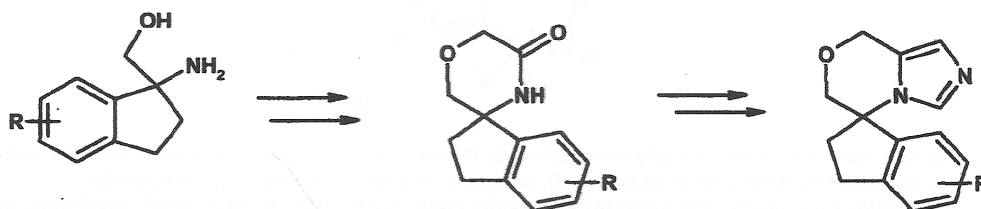
35 Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) pueden prepararse de una manera análoga a los procedimientos de preparación divulgados *per se* en la literatura, J. Med. Chem., vol. 43, (nº. 25), págs. 5445-5457, (2003) (Esquema I).

## Esquema I



- Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) pueden obtenerse igualmente de una manera análoga a los procedimientos de preparación divulgados *per se* en la literatura a partir de 2-aminoetanolos adecuadamente substituidos, los cuales pueden convertirse, por ejemplo análogamente a Org. Lett., vol. 7, (nº. 5), págs. 937-939, (2005), en 5-espiromorfolin-3-onas, las cuales, a continuación, son convertidos análogamente al procedimiento divulgado en el Documento de EE.UU. 4.401.597, en compuestos de la fórmula (I) o (Ia) (Esquema II).

## Esquema II



- Los detalles de las variantes específicas de preparación pueden encontrarse en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) pueden prepararse igualmente en forma ópticamente pura. La separación en antípodas es posible mediante procedimientos conocidos *per se*, o bien, de preferencia, en una etapa previa a la síntesis, mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido (\*+)- o (-)-mandélico y separación de las sales diastereómeras mediante cristalización fraccionada, o bien, de preferencia, en una etapa justamente posterior, mediante derivación con un componente auxiliar quiral, tal como, por ejemplo, cloruro de (+)- o (-)-canfaniolo y separación de los productos diastereómeros mediante cromatografía y/o cristalización y posterior escisión del enlace del auxiliar quiral. Las sales y derivados diastereómeros puros pueden analizarse para determinar la configuración absoluta del compuesto presente, usando procedimientos espectroscópicos habituales, representado la espectroscopia de rayos X de un único cristal un procedimiento particularmente apropiado.

Las sales son fundamentalmente las sales no tóxicas o útiles farmacéuticamente de compuestos de la fórmula (I) o (Ia). Dichas sales están formadas, por ejemplo, por compuestos de la fórmula (I) o (Ia) 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 metal no tóxicas obtenidas 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, sales de magnesio o calcio, por ejemplo, y igualmente sales de cinc o sales de amonio, y sales adicionalmente formadas con aminas orgánicas, tales como mono-, di- o tri-alquilaminas hidroxilo-substituidas o no substituidas, especialmente 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-alquilo inferior)aminas, tal como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris(hidroxi-metil)metilamina o 2-hidroxi-butilamina terciaria, N,N-di-alquilo inferior-N-(hidroxil-alquilo inferior)amina, tal como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxido de amonio cuaternario, tal como hidróxido de tetrabutilamonio. Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácido, con ácidos inorgánicos adecuados, tales como ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido sulfúrico con reemplazo de uno o ambos protones, ácido fosfórico con reemplazo de uno o más protones, ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, por ejemplo, o ácido pirofosfórico con reemplazo de uno o más protones, o con ácidos fosfónicos, sulfónicos o carboxílicos orgánicos o ácidos sulfámicos N-substituidos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroxilmaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido gluconico, ácido glucorónico, 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, e igualmente aminoácidos, tales como los  $\alpha$ -aminoácidos especificados anteriormente, e igualmente ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- ó 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (para formar ciclamatos), o

con otros compuestos orgánicos ácidos, tal como ácido ascórbico. Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que contienen grupos ácidos y básicos pueden formar igualmente sales internas.

El aislamiento y purificación puede llevarse a cabo igualmente usando sales inadecuadas farmacéuticamente.

5 Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) incluyen igualmente aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos han sido reemplazados por sus isótopos no radioactivos, estables: por ejemplo, un átomo de hidrógeno por deuterio.

10 Los derivados profármacos de los compuestos presentes descritos son derivados de los mismos, los cuales cuando se usan *in vivo* liberan el compuesto original como un resultado de un proceso químico o fisiológico. Un profármaco puede convertirse en el compuesto original, por ejemplo, cuando se alcanza un pH fisiológico o como resultado de una conversión enzimática. Los ejemplos de derivados profármacos posibles incluyen ésteres de ácidos carboxílicos disponibles libremente, derivados S- y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, siendo el grupo acilo tal como se ha definido anteriormente. Se da preferencia a derivados de ésteres útiles farmacéuticamente los cuales se convierten mediante solvolisis en medio fisiológico en el ácido carboxílico original, tal como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como ésteres  $\omega$ -(amino, mono- o dialquilamino, carboxilo, alcocarbonilo inferior) de alquilo inferior o tales como ésteres  $\alpha$ -(alcanoiloxi, alcocarbonilo o dialquilaminocarbonilo) de alquilo inferior; los ésteres de pivaloiloximetilo y ésteres similares se usan convencionalmente como derivados de éster de este tipo.

15 Debido a la estrecha relación entre un compuesto libre, un derivado de profármaco y un compuesto de sal, un compuesto definido en la presente invención describe igualmente su derivado profármaco y la forma de sal, siempre y cuando que sea esto posible y apropiado.

20 La aldosterona es una hormona esteroidea que se sintetiza en la zona de células glomerulosas del cortex adrenal mediante la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2). La producción y secreción de aldosterona está regulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina II, iones sodio y potasio. La función biológica primaria de la aldosterona es la regulación del equilibrio de sal, controlando la aldosterona la reabsorción de iones sodio procedentes del filtrado renal y la secreción de iones potasio dentro del filtrado renal. El estado de excesiva secreción de aldosterona, también denominado hiperaldosteronismo, puede conducir a presión sanguínea elevada, hipopotasemia, alcalosis, debilidad muscular, poliuria, polidipsia, edemas, vasculitis, formación incrementada de colágeno, fibrosis y disfunción endotelial.

30 Los compuestos químicos descritos en la presente invención inhiben el citocromo P450 de la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) y, en consecuencia, pueden usarse para tratar estados inducidos por la aldosterona. Los compuestos descritos pueden usarse para prevención, para retardo de la progresión o tratamiento de estados tales como hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal agudo y, en particular, crónico, restenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico (síndrome X), adiposidad (obesidad), vasculitis, hiperaldosteronismo primario y secundario, nefropatía, infarto de miocardio, enfermedad del corazón coronaria, formación incrementada de colágeno, fibrosis, cambios de tejido vascular y coronario (remodelación) resultantes de la presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, y edemas resultantes de la cirrosis, nefrosis e insuficiencia cardíaca congestiva.

40 El cortisol es una hormona esteroidea que es sintetizada casi exclusivamente en la zona de células fasciculadas del cortex adrenal mediante el citocromo P450 de la enzima 11- $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1). La producción de cortisol está regulada por ACTH. La función biológica primaria del cortisol es regular la producción y la provisión de carbohidratos para el cerebro y otros tejidos activos metabólicamente. La producción y secreción incrementada de cortisol es una respuesta fisiológica normal al estrés y conduce a la movilización esencial de grasas, proteínas y carbohidratos para cubrir la demanda incrementada de energía física. La liberación excesiva de cortisol de manera crónica describe el estado del síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing puede surgir por un lado como un resultado de la hipersíntesis de cortisol, la cual puede generarse por un tumor adrenocorticoide, o por otro lado como la consecuencia de la excesiva estimulación del cortex adrenal por ACTH. A la primera forma se hace referencia como hipercortisolismo primario, a la segunda forma como hipercortisolismo secundario. Una secreción excesiva y persistente de cortisol puede acompañar igualmente a una respuesta al estrés, la cual puede conducir a la depresión y la supresión del sistema inmune.

50 Los compuestos químicos descritos en la presente invención inhiben la enzima 11- $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1) y, en consecuencia, a causa de la inhibición de la síntesis de cortisol, pueden usarse para la prevención, para el retardo de la progresión o el tratamiento del síndrome de Cushing e igualmente de las consecuencias físicas y mentales de la secreción excesiva y persistente de cortisol en estados de estrés.

La inhibición de aldosterona sintasa (CYP11B2), así como de 11- $\beta$ -hidroxilasa (Cyp11B1) y aromatasas (Cyp19) por los compuestos descritos en la presente invención puede medirse mediante el ensayo *in vitro* siguiente.

55 La línea de células NCI-H295R se obtuvo originalmente de un carcinoma adrenal y posteriormente ha sido identificada en la literatura para la secreción inducible de hormonas esteroideas y la presencia de las enzimas clave necesarias para la génesis de esteroides. Estas incluyen Cyp11A (escisión de la cadena lateral del colesterol), Cyp11B1 (11- $\beta$ -hidroxilasa esteroide), Cyp11B (aldosterona sintasa), Cyp17 (17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20 liasa

esteroide), Cyp19 (aromatasa), Cyp 21B2 (21-hidroxilasa esteroide) y 3 $\beta$ -HSD (deshidrogenasa hidroxiesteroide). Las células tienen las características fisiológicas de células adrenales fetales humanas no diferenciadas zonalmente, con la capacidad de producir las hormonas esteroideas de cada una de las tres zonas distintas fenotípicamente encontradas en el cortex adrenal adulto.

- 5 Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) se cultivaron en medio Eagle-Ham F-12 modificado de Dulbecco (DME/F12) suplementado con suero Ultrosor SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, Francia) así como insulina, transferrina, selenit (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) y antibióticos, en matraces de cultivo de células de 75 cm<sup>2</sup> a una temperatura de 37°C y atmósfera humidificada de 95% de aire/5% de CO<sub>2</sub>. Las células se transfirieron posteriormente a una placa de 24 pocillos y se sembraron en presencia de medio DME/F12 suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1% en lugar de suero Ultrosor SF. El experimento se inició mediante la incubación de las células durante 72 horas en DME/F12 suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1% y los compuestos de ensayo en la presencia de agentes estimuladores de células. El compuesto de ensayo se agregó dentro de un intervalo de concentración de 0,2 nanomolar a 20 micromolar. Como agentes estimuladores de células pueden servir la angiotensina-II (por ejemplo, a concentración 10 ó 100 nanomolar), iones potasio (por ejemplo, a 16 milimolar), forskolina (por ejemplo, a 10 micromolar) o una combinación de dos agentes. La secreción celular de aldosterona, cortisol, corticoesterona y estradiol/estrona dentro del medio de cultivo puede evaluarse cuantitativamente con anticuerpos específicos y radioinmunoensayos disponibles comercialmente (por ejemplo, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 10
- 15
- 20 El grado de secreción de un esteroide selectivo se usó como una medida de la actividad de la enzima, y respectivamente la inhibición de la enzima, en la presencia o ausencia de un compuesto de ensayo. La actividad inhibidora de la enzima dependiente de la dosis de un compuesto se reflejó en una curva de inhibición que está caracterizada por un valor de IC<sub>50</sub>. Los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos de ensayo activos se generaron mediante análisis de regresión lineal simple a fin de establecer las curvas de inhibición sin tener en cuenta el peso de los datos. La curva de inhibición se generó ajustando una función logística de 4 parámetros a los datos brutos de las muestras usando la aproximación de mínimos cuadrados. La función se describió tal como sigue:
- 25

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

con:

- a = mínimo
- 30 b = pendiente
- c = IC<sub>50</sub>
- d = máximo
- x = concentraciones inhibitoras

- 35 Los compuestos de la presente invención muestran en los sistemas de ensayo *in vitro* descritos en la presente invención actividades inhibitoras con valores de IC<sub>50</sub> para la inhibición de la síntesis de aldosterona que varían desde 10<sup>-4</sup> hasta 10<sup>-10</sup> mol/litro, y valores de IC<sub>50</sub> para la inhibición de la síntesis de cortisol que varían desde 10<sup>-4</sup> hasta 10<sup>-10</sup> mol/litro.

- 40 Adicionalmente, la inhibición *in vitro* de la actividad aromatasa de los compuestos de la presente invención puede demostrarse usando un kit de inhibición de enzima Cyp19 comercial. El kit de inhibición de alta transformación directa Cyp19/metoxi-4-trifluorometil-cumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), por ejemplo, está diseñado para rastrear inhibidores potenciales de la actividad catalítica de Cyp19 en un formato de 96 pocillos. El kit incluye enzima Cyp19 humana recombinante en la forma de supersomas, un sustrato P450 fluorescente, un sistema de regeneración de NADPH, un tampón de reacción y un reactivo de parada. MFC, el sustrato fluorógeno se convirtió rápidamente por los supersomas de Cyp19 en el producto altamente fluorescente
- 45 7-hidroxi-4-trifluoro-cumarina (7-HFC). La ejecución del ensayo en la presencia de diversas concentraciones de compuestos inhibitoras que variaron desde 0,2 nanomolar a 20 milimolar se produjo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La curva de inhibición se generó ajustando una función logística de 4 parámetros a los datos brutos de las muestras usando la aproximación de mínimos cuadrados. La función se describió tal como sigue:

- 50 
$$Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^{-b}) + a)$$

con:

- a = valores de datos mínimos
- b = pendiente
- c = IC<sub>50</sub>



d = valores de datos máximos  
 x = concentraciones del inhibidor

La actividad de supresión de aldosterona y corticosterona de los compuestos descritos en la presente invención puede evaluarse con el protocolo *in vivo* siguiente.

5 Ratas Wistar macho adultas con pesos comprendidos entre 250 y 350 gramos se mantuvieron bajo las condiciones usuales de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad a una temperatura de 23±2°C. El primer día del experimento, los animales recibieron una inyección subcutánea de un depósito de producto ACTH en una dosis de 1,0 mg/kg de peso (SYNACTHEN-Depot, Novartis, Basel, Suiza) 16 horas antes de la administración de un compuesto de ensayo. Los ensayos pilotos mostraron que esta dosis de ACTH incrementó significativamente los niveles de aldosterona y corticosterona en plasma en 5 a 20 veces durante un periodo de al menos 18 horas. Un procedimiento alternativo para estimular la secreción de aldosterona consiste en someter a las ratas a una dieta baja en sal durante 48 horas y aplicación del diurético furosemida a 10 mg/kg mediante administración subcutánea o intraperitoneal 16 horas, respectivamente 2 horas antes del inicio del experimento. El segundo día del experimento, los animales se dividieron en grupos de ensayo de 5 animales y se sometieron a una primera sangría 1 hora antes de la administración del compuesto de ensayo. Posteriormente, y 16 horas después de la inyección del producto ACTH, los animales recibieron o bien vehículo o bien compuesto de ensayo disuelto en el vehículo en una dosis variable comprendida entre 0,02 a 20 mg/kg mediante sobrealimentación pro sonda oral. Los animales se sangraron dos veces más a partir de la vena subclavia bajo anestesia con isofurano 2 y 6 horas después de la dosificación. La sangre se recogió en tubos tratados con heparina. Las muestras de plasma se obtuvieron mediante centrifugación y se almacenaron a -20°C. Un procedimiento alternativo basado en la sangría de los animales en función del tiempo, consiste en usar animales que han sido cateterizados en la carótida crónicamente, lo cual permite la toma de muestras periódicamente de hasta 0,2 ml de sangre usando un AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Suecia). La toma de muestras de sangre con el AccuSampler puede producirse 1 hora antes de la administración de un compuesto de ensayo y 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas después del mismo. Las muestras de sangre se anticoagularon con heparina y se centrifugaron. Las concentraciones de aldosterona y de corticosterona de las muestras de plasma pueden determinarse con un radioinmunoensayo tal como se ha descrito anteriormente para sistemas de ensayo *in vitro*.

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

Ejemplos de supresión de niveles de aldosterona y corticosterona:

Compuesto de Ejemplo	Dosis (mg/kg por vía bucal)	Niveles de aldosterona (% de cambio* a las 2 h)	Niveles de corticosterona (% de cambio* a las 2 h)
10	4	-81,7	-14,5

\* Los cambios resultantes en los niveles de aldosterona en plasma, con respecto a la corticosterona, tras la administración oral de un compuesto de ensayo están expresados como cambio por ciento (%), el cual se define por la relación del [(nivel de esteroide en plasma 2 horas después de administración del compuesto) - (nivel de esteroide en plasma 1 hora antes de administración del compuesto)] dividida por (nivel de esteroide en plasma 1 hora antes de administración del compuesto).

Con el fin de lograr los efectos deseados en un paciente a tratar, los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente o entéricamente, tal como, por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, rectalmente, subcutáneamente o bien mediante inyección directa de la sustancia activa localmente dentro de tejidos o tumores. El término paciente abarca especies de sangre caliente y mamíferos tales como, por ejemplo, humano, primate, bovino, perro, gato, caballo, oveja, ratón y cerdo. Los compuestos pueden administrarse como producto farmacéutico o pueden incorporarse dentro de un dispositivo de administración que asegure la liberación sostenida del compuesto. La cantidad de sustancia a administrar puede variar dentro de un amplio intervalo y representa cada dosis eficaz. Dependiendo del paciente a tratar o del estado a tratar y el modo de administración, la dosis de la sustancia eficaz cada día puede ser de entre aproximadamente 0,005 y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, pero de preferencia está entre aproximadamente 0,05 y 5 miligramos por kilogramo de peso corporal cada día.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse en formas farmacéuticas sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, como cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. La dosis de una forma farmacéutica sólida puede ser una cápsula de gelatina dura usual que puede rellenarse con ingredientes activos y excipientes tales como lubricantes y cargas, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa y almidón de maíz. Otra forma de administración puede representarse mediante la

- formación en comprimidos de las sustancias activas de la presente invención. La formación de comprimidos puede lograrse con excipientes para la formación de comprimidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón de maíz, combinados con aglomerante procedente de goma arábica, almidón de maíz o gelatina, desintegrantes tales como almidón de patata o polivinilpirrolidona (PVPP) reticulada y lubricantes tales como ácido esteárico o estearato magnésico.
- 5 Los ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.
- Los ejemplos de excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.
- 10 Para 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 hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.
- Para administración parenteral, los compuestos pueden formularse como dosificación inyectable del ingrediente activo en un líquido o suspensión. Las preparaciones usualmente comprenden un disolvente estéril tolerado fisiológicamente, el cual puede comprender una emulsión de agua en aceite, con o sin tensioactivo, y otros excipientes aceptables farmacéuticamente. 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 generalmente comprenden vehículos líquidos tales como, de preferencia, agua, solución salina, dextrosa o soluciones de azúcar relacionadas, etanol y glicoles tales como propileno glicol o polietileno glicol.
- 15 Las sustancias pueden administrarse como sistema de parche transdérmico, como inyección depósito o implante si la formulación hace posible el suministro sostenido del ingrediente activo. La sustancia activa puede comprimirse en forma de gránulos o de cilindros estrechos y puede administrarse subcutáneamente o intramuscularmente como inyección depósito o implante.
- 20 Los productos farmacéuticos pueden comprender igualmente además conservantes, solubilizantes, sustancias para incrementar la solubilidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes,edulcorantes, colorantes, agentes aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Igualmente pueden comprender además otras sustancias valiosas terapéuticamente.
- 25 Los compuestos de la invención descritos en la presente invención permiten usar los procedimientos siguientes:
- 30 -como combinación terapéutica en la forma de un producto o de un kit que está compuesto de componentes individuales que consisten en un compuesto descrito en la presente invención, en forma libre o como sal aceptable farmacéuticamente, y al menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto reductor de la presión sanguínea, inotrópico, antidiabético, reductor de la obesidad o reductor de lípidos, el cual puede usarse o bien simultáneamente o bien secuencialmente. El producto y el kit pueden comprender instrucciones para uso.
- 35 -como procedimiento para uso combinado, tal como, por ejemplo, en sucesión simultánea o secuencial, de un cantidad eficaz de de un compuesto descrito en la presente invención, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, y de un segundo ingrediente activo con efecto reductor de la presión sanguínea, inotrópico, antidiabético, reductor de la obesidad o reductor de lípidos.
- 40 Los compuestos descritos en la presente invención y sus sales aceptables farmacéuticamente pueden usarse en combinación con
- (i) uno o más ingredientes activos reductores de la presión sanguínea, tales como, por ejemplo:
- inhibidores de renina tal como aliskiren;
- bloqueadores del receptor angiotensina II, tales como candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan, etc.,
- 45 -inhibidores de ACE, tales como quinapril, ramipril, trandolapril, lisinopril, captopril, enalapril, etc.;
- antagonistas de calcio, tales como nifedipina, nicardipina, verapamil, isradipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina, diltiazem, fendilina, flunarizina, perhexilina, gallopamil, etc.;
- diuréticos, tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, triamtereno, clortalidona, etc.;
- 50 -bloqueadores del receptor de aldosterona, tales como espironolactona, eplerenona;
- bloqueadores del receptor de la endotelina, tal como bosentan;
- inhibidores de fosfodiesterasa, tales como amrinona, sildenafil;
- vasodilatadores directos, tales como dihidralazina, minoxidil, pinacidil, diazóxido, nitroprusido, flosequinan, etc.;
- 55 -bloqueadores del receptor  $\alpha$  y  $\beta$ , tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, carvedilol, atenolol, metoprolol, nadolol, propanolol, timolol, carteolol, etc.,

-inhibidores de endopeptinasa neutral (NEP);  
 -simpatolíticos, tales como metildopa, clonidina, guanabez, reserpina;

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

5 -glicósidos cardíacos, tal como digoxina;  
 -estimuladores del receptor  $\beta$ , tal como dobutamina;  
 -hormona tiroidea, tal como tiroxina;

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

10 -insulinas, tales como insulina aspart, insulina humana, insulina lispro, insulina glargina y derivados de insulina de actuación rápida, media y larga y combinaciones;  
 -sensibilizadores de insulina, tales como rosiglitazona, pioglitazona;  
 -sulfonilureas, tales como glimepirida, clorpropamida, glipizida, gliburida, etc;  
 -biguanidas, tal tal como metformina;  
 -inhibidores de glucosidasa, tales como acarbosa, miglitol;  
 -meglitinidas, tales como repaglinida, nateglinida;

15 (iv) uno o más ingredientes reductores de la obesidad, tales como, por ejemplo:

-inhibidores de la lipasa, tal como orfistal;  
 -supresores del apetito, tales como sibutramina, fentermina;

(v) uno o más ingredientes reductores de lípidos, tales como, por ejemplo:

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

-derivados de fibrato, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, etc;

-ingredientes activos de unión del ácido biliar, tales como colestipol, colestiramina, colesevalam, etc;

-inhibidores de adsorción del colesterol, tal como azetimibe;

-ácido nicotínico, tal como niacina

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

30 Los compuestos descritos en la presente invención y sus sales aceptables farmacéuticamente pueden usarse adicionalmente en combinación con

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

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

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

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

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

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

Dichas combinaciones de terapia diagnosis puede usarse por separado o en productos que comprenden una pluralidad de componentes.

#### 45 Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius, las presiones en kPa. Salvo que se mencione lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por ejemplo, que la Rf encontrada en el sistema disolvente A tiene el valor xx. La proporción de disolventes entre sí está siempre establecida en fracciones en volumen. Los nombres

químicos de los productos finales y productos intermedios se generaron con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática).

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

- 5 (I) 90% de agua\* /10% de acetonitrilo\* a 0% de agua\* /100% de acetonitrilo\* en 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)
- (II) 99% de agua\* /1% de acetonitrilo\* a 0% de agua\* /100% de acetonitrilo\* en 10 minutos + 2 minutos (1,5 ml/min)

Gradientes de HPLC sobre Synergil 4 µm POLAR-RP 80A: columna 4,60 x 100 mm:

- 10 (III) 90% de agua\* /10% de acetonitrilo\* a 0% de agua\* /100% de acetonitrilo\* en 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

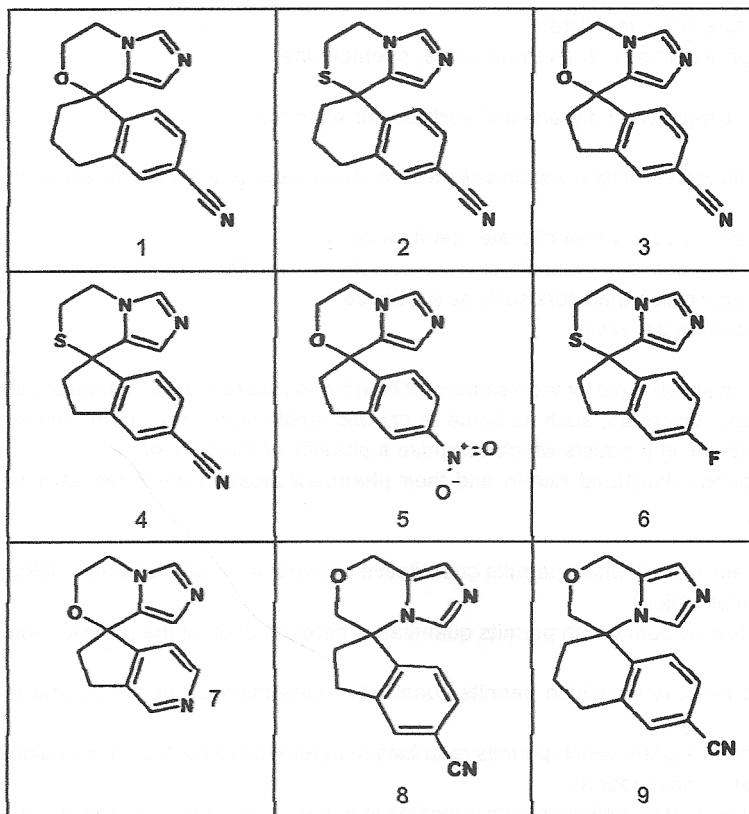
\*contiene 0,1% de ácido trifluoroacético

Las abreviaturas usadas fueron las siguientes:

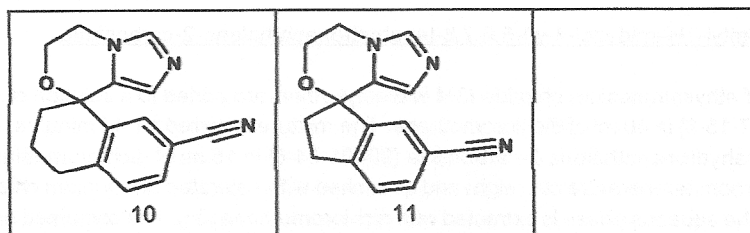
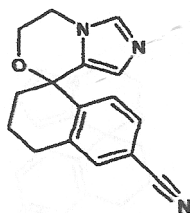
Rf relación de distancia recorrida por una sustancia con relación a la distancia del eluyente desde el punto de partida en cromatografía de capa fina

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

p.fus. punto de fusión (temperatura)



(Continuación)

**Ejemplo 1**5 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetrahidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

Una solución de 0,2 mmol de metanosulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi]etilo en 5 ml de N,N-dimetilformamida se mezcló con 1 mmol de carbonato de cesio y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

El material de partida se preparó tal como sigue:

a1) metanosulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi]etilo

Se agregaron 5 mmol de trietilamina y 2,0 mmol de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 1,0 mmol de 5-(2-hidroxi-etoxi)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 1 N, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe bruto se identificó en base a la R<sub>f</sub> y se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

b1) 5-(2-hidroxi-etoxi)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

Se agregaron 3,0 mmol de borohidruro sódico en porciones a una solución de 1,0 mmol de [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi]acetato de etilo en 5 ml de etanol a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2-6 horas y, a continuación, se evaporó. El resto se recogió en solución de bicarbonato sódico saturado y diclorometano, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a su R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

c1) [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi]acetato de etilo

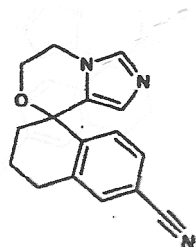
Se agregaron 1,9 mmol de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) en porciones a una solución de 1,3 mmol de 5-hidroxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 1 hora. Se agregaron 3,0 mmol de bromoacetato de etilo [105-36-2] y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8-16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con terc-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a su R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

d1) 5-hidroxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

Se agregaron 1,2 mmol de cloruro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico) a una solución de 10 mmol de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol [96797-15-8] en 40 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 45 minutos y se agregó una solución de 10 mmol de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo [90401-84-6] en 15 ml de diclorometano. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se interrumpió con solución de cloruro amónico saturado. La fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

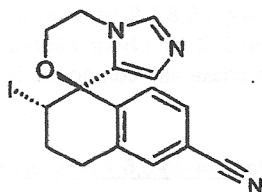
5 Síntesis alternativa del Ejemplo 1:



Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetrahidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

10 Se agregó 1,0 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxacina)-8,5'-(6'-yodo-5',6',7',8'-tetrahidronaftaleno-2'-carbonitrilo)] a una suspensión de una punta de espátula de níquel Raney en 5 ml de metanol. A continuación, la mezcla de reacción se hidrogenó bajo presión atmosférica a temperatura ambiente durante 2-6 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Hyflo, la torta del filtro se lavó metanol, y el filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe se obtuvo a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,19 (diclorometano-amoniaco 2M en etanol 95:5); Rt = 5,40 (gradiente II).

Los materiales de partida se prepararon tal como sigue:



15 a2) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,5'-(6'-yodo-5',6',7',8'-tetrahidronaftaleno-2'-carbonitrilo)]

20 Se mezcló una solución de 4,00 mmol de 5-3-(2-hidroxi-etil)-3H-imidazol-4-il]-7,8-dihidronaftaleno-2-carbonitrilo en 30 ml de dioxano con 6 ml de agua y 20,0 mmol de trifluoroacetato de plata. Se agregó una solución de 20,0 mmol de yodo en 50 ml de dioxano gota a gota a lo largo de transcurso de 1 hora a temperatura ambiente y, a continuación, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se separó por filtración a través de Hyflo, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se lavó con solución de tiosulfato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,25 (diclorometano-amoniaco 2M en etanol 95:5); Rt = 5,90 (gradiente II).

b2) 5-[3-(2-hidroxi-etil)-3H-imidazol-4-il]-7,8-dihidronaftaleno-2-carbonitrilo

25 Se agregaron 43,0 mmol de borohidruro sódico en porciones a una solución de 19,5 mmol de [5-(6-ciano-3,4-dihidronaftalen-1-il)imidazol-1-il]acetato de etilo en 150 ml de etanol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se evaporó. El resto se recogió en solución de bicarbonato sódico acuoso saturado, y se agregó diclorometano a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,16 (diclorometano-metanol-solución de amoniaco acuoso al 25% 200:20:1); Rt = 5,04 (gradiente II).

c2) (5-(6-ciano-3,4-dihidronaftalen-1-il)imidazol-1-il)acetato de etilo

35 Se calentó una mezcla de 16,0 mmol de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidronaftaleno-2-carbonitrilo, 18,0 mmol de (5-yodoimidazol-1-il)acetato (Ejemplo 1f2), 0,74 mmol de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 16 ml de solución de carbonato sódico acuoso 2 M en 100 ml de dioxano a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, 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 epígrafe se obtuvo en forma de un

aceite incoloro a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,11 (diclorometano-metanol 97:3); Rt = 5,90 (gradiente II).

d2) 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidronaftaleno-2-carbonitrilo

5 Se agregaron 50,0 mmol de trifluorometanosulfonato de 6-ciano-3,4-dihidronaftalen-1-ilo a una mezcla de 1,50 mmol de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), 3,00 mmol de trifenilfosfina, 75,0 mmol de fenolato potásico [100-67-4] y 89,8 mmol de bis(pinacolato)diborono [73183-34-3] en 210 ml de tolueno bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre solución de hidróxido sódico 1 M enfriada en hielo. La mezcla se extrajo con terc-butil metil éter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,19 (acetato de etilo-heptano 1:10); Rt = 10,17 (gradiente II).

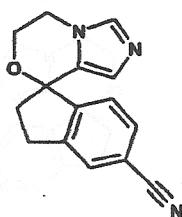
e2) Trifluorometanosulfonato de 6-ciano-3,4-dihidronaftalen-1-ilo

15 Se enfrió una solución de 107 mmol de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo [90401-84-6] y 150 mmol de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina [38222-83-2] en 380 mmol de 1,2-dicloroetano a 0-5°C en un baño de hielo. Se agregaron 123 mmol de anhídrido trifluorometanosulfónico gota a gota a 0-5°C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0-23°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregaron 400 ml de heptano, y el sólido precipitado se separó por filtración a través de Hyflo. La torta del filtro se lavó con heptano, y el filtrado se evaporó. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color beige a partir del resto Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,24 (diclorometano-heptano 1:1); Rt = 7,89 (gradiente II).

20 f2) 5-yodoimidazol-1-il)acetato de etilo

25 Se agregaron 170 mmol de bromoacetato de etilo a una suspensión de 113 mmol de 4-yodo-1-tritilimidazol [96797-15-8] en 450 ml de acetonitrilo y 90 ml de acetato de etilo. A continuación, la suspensión se agitó a 80°C durante 7 días. La mezcla de reacción se evaporó y el resto se recogió en 300 ml de ácido acético-agua 2:1 y se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó por filtración a través de Hyflo, y la torta del filtro se lavó con ácido acético-agua 1:1. El filtrado se concentró. El resto se recogió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se volvió a extraer con ácido clorhídrico 1 M. Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH 6-7 con bicarbonato sódico sólido y, a continuación, se extrajeron con diclorometano-metanol 95:5. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma de color blanco a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,51 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 2,08 (gradiente I).

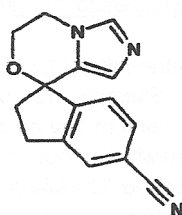
Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (síntesis alternativa):



35 3 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)]

A partir de 1-oxo-indano-5-carbonitrilo [25724-79-2]. Rf = 0,39 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:20:1); Rt = 2,68 (gradiente I).

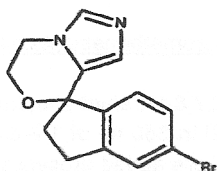
Síntesis alternativa para el Ejemplo 3:



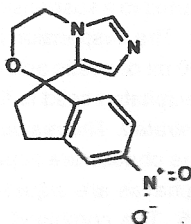
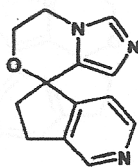
Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)]

- 5 Se agregaron 0,04 mmol de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a una mezcla de 1,02 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(5'-bromoindano)] y 0,68 mmol de cianuro de cinc en 10 ml de N,N-dimetilformamida absoluta. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora y, a continuación, se evaporó. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma de color blanco mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,39 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:20:1); R<sub>t</sub> = 2,68 (gradiente I).

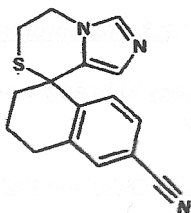
Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(5'-bromoindano)]

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 5-bromoindan-1-ona [34598-49-7] de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (síntesis alternativa 1) y se obtuvo en forma de un aceite amarillento. R<sub>f</sub> = 0,38 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:20:1); R<sub>t</sub> = 3,31 (gradiente I).

5 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(5'-nitroindano)] a partir de 5-nitroindan-1-ona [22246-24-8]

- 15 7 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,5'-(6',7'-dihidro-5H-[2]piridina)] a partir de 6,7-dihidro-[2]-piridin-5-ona [350847-80-2]

**Ejemplo 2**Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]tiiazina)-8,5'-(5',6',7',8'-tetrahidronaftaleno-2'-carbonitrilo]

- 20 Se mezcló una solución de 0,2 mmol de metanosulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]etilo en 5 ml de N,N-dimetilformamida con 1 mmol de carbonato de cesio y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con



acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) Metanosulfonato de 2-[6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]etilo

- 5 Se agregaron 5 mmol de trietilamina y 2 mmol de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 1 mmol de 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 1 N, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe bruto se identificó en base a la Rf y se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

10 b1) 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

- Se agregaron 1,2 mmol de cloruro de trifetilmetilo [76-83-5] a una solución de 1,0 mmol de 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo y 1,5 mmol de trietilamina en 5 ml de diclorometano a 0-5°C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió dentro solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

15 c1) 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

- Se agregaron 5% en moles de ácido p-toluenosulfónico a una solución 1 mmol de 5-hidroxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo y 2,2 mmol de 2-mercaptoetanol [60-24-2] en 10 ml de xileno, y la mezcla se calentó a reflujo en la presencia de tamices moleculares (4 A) durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato sódico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

d1) 5-hidroxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

- 25 Se agregaron 3 ml de HCl 2 M a una solución de 1 mmol de 5-hidroxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo (Ejemplo 1d1) en 15 ml de tetrahydrofurano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El resto se mezcló con solución de bicarbonato sódico 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

Síntesis alternativa para 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo:

b2) 5-(2-hidroxietilsulfanil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo de manera análoga al Ejemplo 1b1 a partir de [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo.

35 c2) [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo de manera análoga al Ejemplo 1c1 a partir de 5-mercapto-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo.

e2) 5-mercapto-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo

- 40 Una solución de 1 mmol de 5-hidroxi-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo (Ejemplo 1d1) y 0,5 mmol de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) [19172-47-5] en 10 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

Síntesis alternativa para [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo:

45 c3) [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo

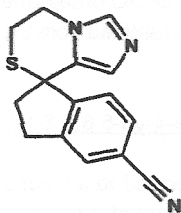
El compuesto del epígrafe se obtuvo de manera análoga al Ejemplo 2b1 a partir de [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo.

d3) [6-ciano-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilsulfanil]acetato de etilo

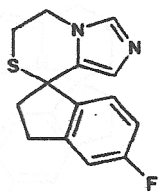
Una solución de 1,00 mmol de 5-hidroxi-5-(3H-imidazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo (Ejemplo 2c1) y 10 mmol de mercaptoacetato de etilo [623-51-8] en 2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua con hielo y se neutralizó con hidróxido sódico 4 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

5

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2:

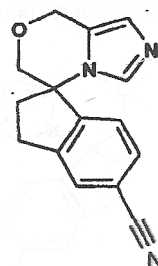


10 4 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]tiazina)-8,1'-(indano-5'-carbonitrilo)] a partir de 1-oxo-indano-5-carbonitrilo [25724-79-2]



6 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]tiazina)-8,1'-(5'-fluoroindano)] a partir de 5-fluoroindan-1-ona [700-84-5]

#### Ejemplo 8

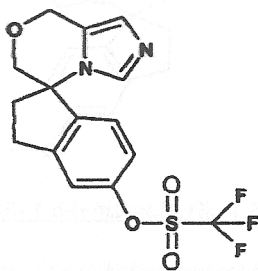


15 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-cianoindano)]

Una solución de 1 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-trifluorometanosulfoniloxi-indano)] en 20 ml de tolueno se mezcló con 2 mmol de cianuro de cinc y 5% en moles de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se desgasificó y se calentó a 120°C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió y se agitó con agua y terc-butil-metil éter. Las fase se separaron y la fase acuosa se extrajo con terc-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

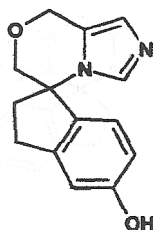
20

Los materiales de partida se prepararon como sigue:



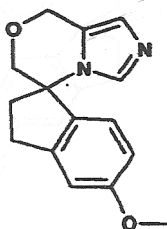
a) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-trifluorometanosulfoxiindano)]

- 5 Se agregaron 2,2 mmol de N-fenilbis(trifluorometanosulfonyl)amina y 2,5 mmol de trietilamina a una solución de 2 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-hidroxiindano)] en 20 ml de diclorometano bajo argón. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se evaporó a sequedad. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).



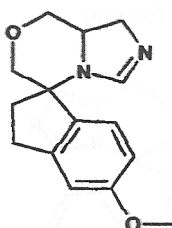
10 b) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-hidroxiindano)]

Una mezcla de 3,6 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] y 10 mmol de yoduro de trimetilsililo en 40 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 24 horas. Se agregaron cuidadosamente 10 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).



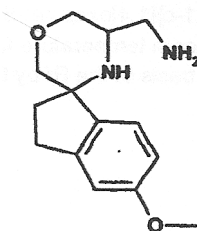
15 c) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Una mezcla de 1,9 mmol de espiro-[(5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] y 1 g de dióxido de manganeso en 50 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración a través de Hyflo, y el filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

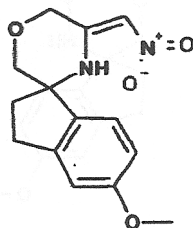


d) Espiro-[(5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

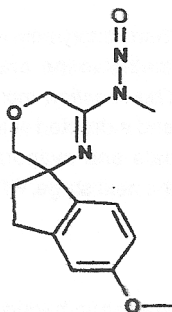
Una solución de 31 mmol de espiro-[(3-(aminometil)morfolina-5,1'-(5'-metoxiindano)] y 31 mmol de N,N-dimetilformamida dimetil acetal en 50 ml de diclorometano se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El compuesto del epígrafe bruto se identificó a partir del resto en base a la Rf. El compuesto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

e1) Espiro-[(3-(1-nitrometilideno)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

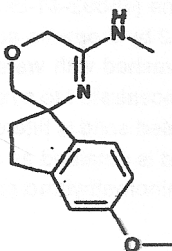
Una mezcla de 50 mmol de espiro-[(3-(1-nitrometilideno)morfolina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] y 5 cucharillas de té llenas de níquel Raney en 500 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de metanol se hidrogenaron bajo presión atmosférica durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo y el filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe bruto se identificó a partir del resto en base a la Rf. El compuesto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

f1) Espiro-[(3-[1-nitrometilideno]morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Una mezcla de 100 mmol de espiro-[(3-(N-nitroso-N-metilamino)-5,6-dihidro-2H-imidazo[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)], 200 ml de N,N-dimetilformamida, 50 ml de nitrometano y 115 mmol de terc-butóxido potásico se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se interrumpió mediante la adición de 20 ml de ácido acético glacial y se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó por filtración, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

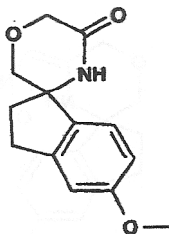
g) Espiro-[(3-(N-nitroso-N-metilamino)-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Se agregaron 125 mmol de nitrito sódico en porciones a una solución de 100 mmol de espiro-[(3-(N-metilamino)-5,6-dihidro-2H-imidazo[1,4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)] en 200 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Esta se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó por filtración, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).



h) Espiro-[(3-(N-metilamino)-5,6-dihidro-2H-[1.4]oxazina)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

5 Una solución de 69,5 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)] en 200 ml de tetrahidrofurano y 25 ml de benceno se enfrió a 0°C y se saturó con metilamina. Se agregó una solución de 19 g tetracloruro de titanio en 25 ml de benceno gota a gota a lo largo del transcurso de 15 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió cuidadosamente con 60 ml de agua. Esta se filtró través de Hyflo, y la torta del filtro se lavó varias veces con tetrahidrofurano. Las fases del filtrado se separaron, y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la R<sub>f</sub> mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).



10 i) Espiro-[(morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

15 Una solución de 97,3 mmol de terc-butóxido potásico en 180 ml de alcohol terc-amílico se mezcló a temperatura ambiente con 39,0 mmol de 2-cloro-N-(1-hidroximetil-5-metoxiindan-1-il)acetamida y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción 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 epígrafe bruto se obtuvo en forma de un sólido de color beige, el cual se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. R<sub>f</sub> = 0,21 (acetato de etilo-heptano 2:1); R<sub>t</sub> = 2,98 (gradiente I).

j) 2-cloro-N-(1-hidroximetil-5-metoxiindan-1-il)acetamida

20 Una solución de 60,0 mmol de (1-amino-5-metoxiindan-1-il)metanol en 120 ml de acetonitrilo y 40 ml de metanol se enfrió a -10°C y se agregaron sucesivamente 69 mmol de trietilamina y, gota a gota en el transcurso de 1 hora, 80,5 mmol de cloruro de cloroacetilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción 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 epígrafe bruto se obtuvo en forma de un sólido de color beige, el cual se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. R<sub>f</sub> = 0,15 (acetato de etilo-heptano 1:1); R<sub>t</sub> = 3,01 (gradiente I).

25 k) (1-amino-5-metoxiindan-1-il)metanol

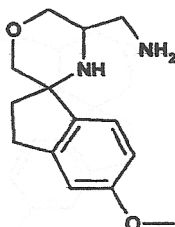
30 Una suspensión de 168 mmol de hidruro de aluminio y litio en 300 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0-5°C. Se agregaron en porciones 80,0 mmol de ácido 1-amino-5-metoxiindano-1-carboxílico, y la mezcla de reacción, a continuación, se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con 7,8 ml de agua, 36,2 ml de solución de hidróxido sódico 1 M y 21,0 ml adicionales de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se filtró a través de Hyflo. El filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color beige, el cual se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. R<sub>t</sub> = 2,36 (gradiente III).

l) Acido 1-amino-5-metoxiindano-1-carboxílico

35 Se agregaron 748 mmol de hidróxido de bario octahidrato a una suspensión de 187 mmol de 2',3'-dihidro-5'-metoxiespiro[imidazolidino-4,1'-[1H]indano]-2,5-diona [66892-41-9] en 1200 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días, se enfrió y se ajustó a pH = 2 mediante la adición gota a gota de ácido sulfúrico concentrado. La suspensión se filtró través de Hyflo, y la torta del filtro se lavó varias con agua. El filtrado se ajustó

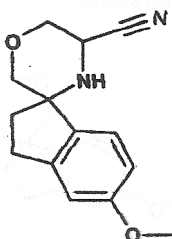
a pH 9,5 con solución de hidróxido amónico acuoso concentrado y se concentró hasta un volumen remanente de aproximadamente 300 ml. El resto se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el sólido precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con agua enfriada con hielo y éter dietílico y, a continuación, se secó. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color beige pálido. Rt = 2,28 (gradiente III).

5 Síntesis alternativas para espiro-[(3-(aminometil)morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)]



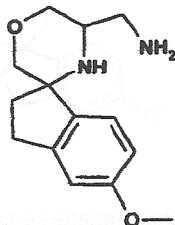
e2) Espiro-[(3-(aminometil)morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

- 10 Una mezcla de 40,1 mmol de espiro-[(3-(ciano)morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)] y 2 g de níquel raney (activado mediante lavado con agua a pH 7 y posteriormente lavado con etanol) en 200 ml de etanol se hidrogenó bajo una presión de 3450 kPa durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró través de Hyflo, y el filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe bruto se identificó a partir del resto en base a la Rf. El compuesto del epígrafe se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.



f2) Espiro-[(3-(ciano)morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

- 15 Se agregaron 7,8 ml de acetato de etilo a una solución de 160 mmol de hidruro de aluminio y litio (1 M en hexano) en 750 ml de tetrahidrofurano a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A esta solución, se agregó gota a gota una solución de 20 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5',1'-(5'-metoxiindano)] (Ejemplo 8i) en 250 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se agregaron 600 ml de ácido acético glacial y, a continuación, 120 mmol de una solución de cianuro potásico acuoso 4,5 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato sódico 1 M y se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano 1:1 (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe bruto se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).
- 20

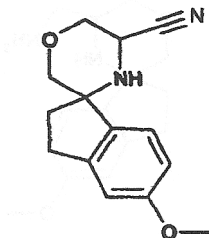


25 e3) Espiro-[(3-(aminometil)morfolino)-5,1'-(5'-metoxiindano)]

Se agregaron 3,00 mmol de hidruro de aluminio y litio en porciones a una solución de 1,00 mmol de espiro-[(3-(ciano)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)] (Ejemplo 8f2) en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se interrumpió con 0,25 ml de metanol. La mezcla se mezcló con 20 ml de diclorometano, 20 mg de carbonato potásico y 0,30 ml de agua y se filtró a través de

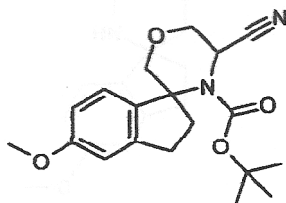
Hyflo. La torta del filtro se lavó con diclorometano y el filtrado se evaporó. El compuesto del epígrafe se identificó a partir del resto en base a la Rf mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F).

Síntesis alternativa para espiro-[(3-(ciano)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)]



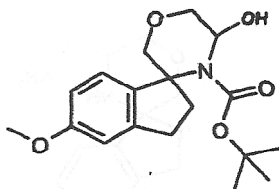
5 f3) Espiro-[(3-(ciano)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)]

Se agregaron 1,8 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,51 mmol de espiro-[(éster terc-butilo del ácido 3-(ciano)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] en 1,8 ml de diclorometano 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y, a continuación, se vertió dentro de solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con terc-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una resina de color pardo a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,52 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:2:1); Rt = 2,78 (gradiente I).



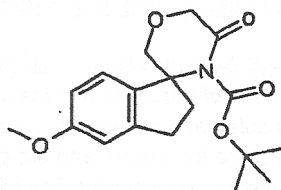
g3) Espiro-[(éster terc-butilo del ácido 3-(hidroxi)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico]

Una solución de 1,22 mmol de espiro-[(éster terc-butilo del ácido 3-(hidroxi)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] en 5 ml de acetonitrilo absoluto se enfrió a -30°C - -40°C. A la solución de reacción se agregaron 6,11 mmol de cianuro de trimetilsililo y 0,10 mmol de triflato de escandio, y la mezcla se agitó a -30°C - -40°C durante 1 hora. La solución de reacción se mezcló con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una resina de color amarillento a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). Rf = 0,41 (acetato de etilo-heptano 1:1); Rt = 4,68 (gradiente I).



h3) Espiro-[(éster terc-butilo del ácido 3-(hidroxi)morfolino)-5',1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico]

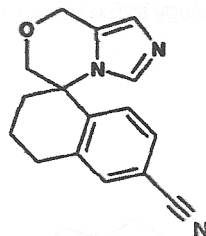
Se agregaron gota a gota 3,55 mmol de solución de hidruro de diisobutil aluminio (1 M en diclorometano) a una solución de 1,41 mmol de espiro-[(éster terc-butilo del ácido (morfolin-3-ona)-5',1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico] en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto a -78°C bajo argón. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y, a continuación, se interrumpió con 0,30 ml de metanol. La mezcla se vertió en solución de sal de Rochelle 1 M 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 epígrafe se obtuvo en forma de una resina de color pardo y se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. Rt = 4,04 (gradiente I).



i3) Espiro-[(éster terc-butilo del ácido (morfolin-3-ona)-5,1'-(5'-metoxiindano)-4-carboxílico]

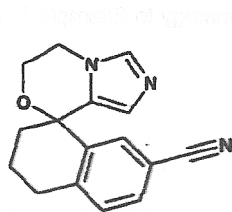
Se agregaron gota a gota 2,34 mmol de solución de n-butilitio (1,7 M en hexano) a una solución de 2,14 mmol de espiro-[(morfolin-3-ona)-5',1'-(5'-metoxiindano)] (Ejemplo 8i) en 14 ml de tetrahidrofurano a -78°C bajo argón. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, se agregó una solución de 2,88 mmol de dicarbonato de di-terc-butilo. La solución de reacción se descongeló a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro amónico acuoso saturado 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 epígrafe se obtuvo en forma de una resina de color amarillento a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F). R<sub>f</sub> = 0,16 (acetato de etilo-heptano 1:2); R<sub>t</sub> = 4,25 (gradiente I).

El compuesto siguiente se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8:



9 Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-5,1'-(6'-ciano-1',2',3',4'-tetrahidroinaftaleno)] a partir de (1-amino-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol [153707-95-0]

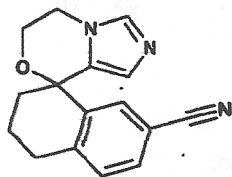
15 **Ejemplo 10**



Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,8'-(5',6',7',8'-tetrahidroinaftaleno-2'-carbonitrilo)]

El compuesto del epígrafe se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 (síntesis alternativa) a partir de 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carbonitrilo [776328-39-3]. R<sub>f</sub> = 0,24 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:10:1); R<sub>t</sub> = 2,89 (gradiente I).

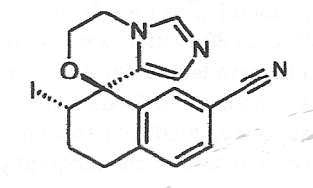
Síntesis alternativa para el Ejemplo 10:



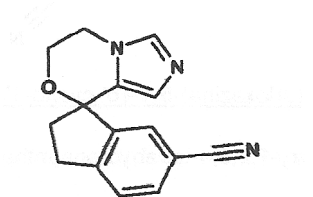


Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,8'-(5',6',7',8'-tetrahidroxinaftaleno-2'-carbonitrilo)]

- 5 Una solución de 1,27 mmol de espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,8'-(7'-yodo-5',6',7',8'-tetrahidroxinaftaleno-2'-carbonitrilo)] y 1,80 mmol de hidruro de tributilestaño en 10 ml de diclorometano absoluto se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 10 ml de solución de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del resto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub> 60F) y posterior agitación con éter dietílico. R<sub>f</sub> = 0,24 (diclorometano-metanol-solución de amoníaco acuoso al 25% 200:10:1); R<sub>t</sub> = 2,89 (gradiente I).
- 10 Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a2) Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,8'-(7'-yodo-5',6',7',8'-tetrahidroxinaftaleno-2'-carbonitrilo)]

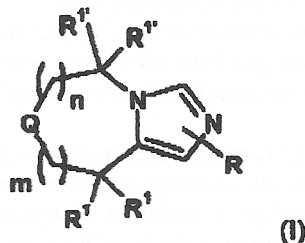
El compuesto del epígrafe se preparó de manera análoga al Ejemplo 1a2 a partir de 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carbonitrilo [776328-39-3]

15 **Ejemplo 11**Espiro-[(5,6-dihidro-8H-imidazo[5.1-c][1.4]oxazina)-8,1'-(indano-6'-carbonitrilo)]

El compuesto del epígrafe se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 (síntesis alternativa) a partir de 6-bromoindano-1-ona [14548-39-1].

REIVINDICACIONES

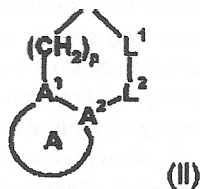
1. Un compuesto de fórmula general



en la cual

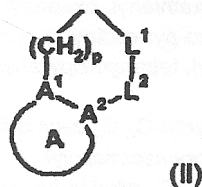
R es deuterio, halógeno o hidrógeno;

5 a) R<sup>1</sup> es en cada caso hidrógeno, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son conjuntamente un radical de la fórmula



o

b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son conjuntamente un radical de la fórmula



10 y R<sup>1</sup> es en cada caso hidrógeno,

y tanto para a) como para b):

15 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son dos átomos de anillos orto, y A es arilo o heterociclilo, cuyos radicales pueden estar sustituidos por 1-4 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo opcionalmente sustituido, aril-alcoxicarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquilsililo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi o trifluorometilo;

20 L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>-CH=N-, -CH=N-O-, -CH<sub>2</sub>-CH=N-O-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -CH=CH-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-O-, -CH=CH-NH-O-, -CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-NH-, -CH=CH-O-NH-, -CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=N-, -CH=CH-N=N-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH=CH-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH=CH-SO<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, cuyos radicales pueden estar sustituidos por 1-3 R<sup>3</sup>;

25 L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o, si L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-, es también -N=CH-, -N=CH-CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH-CH<sub>2</sub> o -O-N=CH-, cuyos radicales pueden estar opcionalmente sustituidos por 1-3 R<sup>3</sup> o, si L<sup>1</sup> no es -O-, -S-, -NH-, -NH-O-, -O-NH-, -N=N-, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-, es también un enlace;

R<sup>3</sup> es alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> o alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

Q es oxígeno o azufre;

m es un número 0, 1 ó 2;

n es un número 0, 1 ó 2;

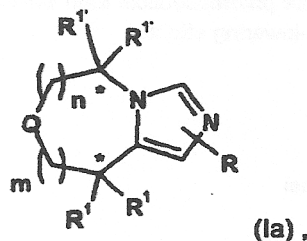
p es un número 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 en la que

m y n no son simultáneamente 0 y, si R<sup>1</sup> es hidrógeno, n es 1 ó 2;

o una sal, de preferencia una sal aceptable farmacéuticamente, del mismo.

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



10 o una sal, de preferencia una sal aceptable farmacéuticamente, del mismo, en la que los significados de los sustituyentes R, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, Q, m y n son tal como se han indicado para los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y \* indica un átomo de carbono asimétrico en el átomo de C para el cual los pares respectivos de sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>1'</sup> no son ambos hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R es deuterio o hidrógeno.

15 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es 4-acetilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-heterociclofenilo opcionalmente substituido, en el que el heterociclo de preferencia comprende al menos un átomo de nitrógeno, o piridilo.

20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>- es alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> el cual está opcionalmente substituido por 1-3 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo de C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub> o alquilsulfonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 1.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que p es 0.

8. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento.

25 9. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento humano para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, restenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico, adiposidad, vasculitis, hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario, nefropatía, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, formación incrementada de colágeno, fibrosis, cambios de tejido vascular, cambios de tejido coronario, presión sanguínea secundaria, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, edemas consecuencia de la cirrosis, nefrosis o insuficiencia cardíaca congestiva.

35 10. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento humano para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento del síndrome de Cushing o depresión.

40 11. Un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un procedimiento para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento de hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, restenosis cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico, adiposidad, vasculitis, hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario, nefropatía, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, formación incrementada de colágeno, fibrosis, cambios de tejido vascular, cambios

de tejido coronario, presión sanguínea secundaria, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, edemas consecuencia de la cirrosis, nefrosis o insuficiencia cardíaca congestiva.

5 **12.** Un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un procedimiento para la prevención, para el retardo de la progresión o para el tratamiento del síndrome de Cushing o depresión.

**13.** Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes convencionales.

10 **14.** Una combinación farmacéutica en la forma de un producto o de un kit compuesto de componentes individuales que consisten en a) un compuesto de la fórmula general (I) o (Ia) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y b) al menos una forma farmacéutica cuyo ingrediente activo tiene un efecto reductor de la presión sanguínea, inotrópico, metabólico o hipolipidémico.