

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 347**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007 E 10179603 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2301931**

54 Título: **Imidazoles como inhibidores de aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 787104 P

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

11.02.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ADAMS, CHRISTOPHER;
PAPILLON, JULIEN y
KSANDER, GARY MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 347 T3

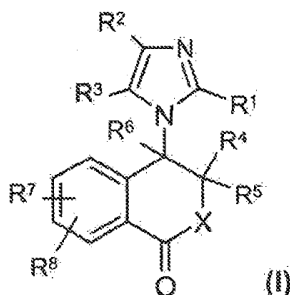
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Imidazoles como inhibidores de aldosterona sintasa

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazol que se usan como inhibidores de aldosterona sintasa, así como para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por aldosterona sintasa (CYP11 B2) y/o 11-beta-hidroxilasa (CYP11B1).

En una forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde o bien

(i) X es O, R¹, R², R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno, R⁴ y R⁵ son cada uno metilo y R³ es hidroximetilo o difluorometilo; o

(ii) X es O, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno, R⁴ y R⁵ son cada uno metilo, y R⁸ es flúor en la posición 6 o 7 del anillo de isocroman-1-ona.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), que es 4-(5-hidroximetilimidazol-1-il)- 3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), que es 4-(5-difluorometilimidazol-1-il)- 3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), que es 6- flúor-4-imidazol-1-il- 3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

Una forma de realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), que es 7-flúor-4-imidazol-1-il-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

Como se utiliza en la presente invención, el termino "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También, como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros, o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí. Una mezcla en proporción 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El termino se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R - S de Cahn - Ingold - Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que roten el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio D. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de compuestos intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituído, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se

pretende incluir todas las formas tautómeras.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que no sean biológicamente o de cualquier otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a estos. Se pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor y una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similar de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de las formas de base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, siempre que sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se ponen encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), el cual se incorpora a la presente invención como referencia.

Como se utiliza en la presente invención, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes contra los hongos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, así como materiales y combinaciones de los mismos, como sería conocido por una persona capacitada en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329, incorporado a la presente invención como referencia). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o que mejorará los síntomas, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una forma de realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión de cualquier aldosterona sintasa.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, conejos, gatos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una forma de realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier desarreglo o anomalía de una función; un estado físico o mental patológico. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W. B. Saunders Co. 27^a Edición, 1988).

Como se utiliza en la presente invención, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico. De preferencia, la condición o el síntoma o el trastorno o la enfermedad son mediados por la actividad de la aldosterona sintasa. Más preferiblemente, la condición o el síntoma o el trastorno o la enfermedad están asociados con la actividad anormal de la aldosterona sintasa, o con la actividad biológica anormal de la aldosterona sintasa, o la condición o el síntoma o el trastorno o la enfermedad están asociados con una expresión anormal de la aldosterona sintasa.

Como se utiliza en la presente invención, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se

refiere, en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar cuando menos un parámetro físico, el cual puede ser o no discernible por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o del trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o el desarrollo o el progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente invención, el término "anormal" se refiere a una actividad o característica que difiere de una actividad o característica normal.

Como se utiliza en la presente invención, el término "actividad anormal" se refiere a una actividad que difiere de la actividad del gen o de la proteína nativos o de tipo silvestre, o que difiere de la actividad del gen o de la proteína de un sujeto sano. La actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. En una forma de realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (ya sea superior o inferior) del ARNm transcrito desde un gen. En otra forma de realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (ya sea superior o inferior) del polipéptido a partir de un gen. En otra forma de realización, la actividad anormal se refiere a un nivel de ARNm o de polipéptido que es diferente de un nivel normal de dicho ARNm o polipéptido en aproximadamente un 15 %, en aproximadamente un 25 %, en aproximadamente un 35 %, en aproximadamente un 50 %, en aproximadamente un 65 %, en aproximadamente un 85 %, en aproximadamente un 100 %, o más. Preferiblemente, el nivel anormal del ARNm o del polipéptido puede ser más alto o más bajo que el nivel normal de dicho ARNm o polipéptido. Aún en otra forma de realización, la actividad anormal se refiere a la actividad funcional de una proteína que es diferente de una actividad normal de la proteína de tipo silvestre. Preferiblemente, la actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. Preferiblemente, la actividad anormal se debe a las mutaciones en el gen correspondiente, y las mutaciones pueden estar en la región codificante del gen, o en las regiones no codificantes, tales como las regiones promotoras de la transcripción. Las mutaciones pueden ser sustituciones, supresiones, inserciones.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un", "uno, una", "el, la", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se debe entender que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente invención, o que sea claramente contradicho por el contexto. La mención de intervalos de valores en la presente invención pretende meramente servir como un método resumido para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo. A menos que se indique de otra manera en la presente invención, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si fuera individualmente mencionado en la presente invención. Todos los métodos descritos aquí se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente invención, o bien que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o de la expresión (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente invención, pretende simplemente aclarar la invención, y no pretende limitar el alcance de la invención reivindicada. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativa de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (R), (S), o (R, S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o de los compuestos intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereómeras de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la fracción de imidazolilo se puede emplear de esta forma para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O, O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Finalmente, los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, como una sal de los mismos, o bien como derivados de pro-fármaco de los mismos.

5 Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en las sales de adición ácida de los mismos, en particular las sales de adición ácida con la fracción imidazolilo de la estructura, de preferencia las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Éstas se forman con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido hidrohálico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos (de 1 a 4 átomos de carbono), los cuales, por ejemplo, están sustituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, succínico, maleico, o fumárico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos, los cuales están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo por halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, y ácido maleico.

15 Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroximetil) metilamina, sales de dicitohexilamina, y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina, y similares. Se pueden formar las sales empleando métodos convencionales, convenientemente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de éste último, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo éter dietílico. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

25 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

30 La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención, que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención, después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los profármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecursores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31 - 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los profármacos bioprecursores son compuestos inactivos o que tienen baja actividad, en comparación con el correspondiente compuesto farmacológico activo, que contienen uno o más grupos protectores, y se convierten en una forma activa mediante el metabolismo o mediante solvólisis. Tanto la forma activa del fármaco como cualesquiera de los productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto farmacológico activo involucra un proceso metabólico o una reacción que es de uno de los siguientes tipos:

40 1. Reacciones oxidativas, tales como la oxidación de las funciones alcohol, carbonilo y ácido, la hidroxilación de carbonos alifáticos, la hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, la oxidación de átomos de carbono aromáticos, la oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, la oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, la oxidación de silicio, fósforo, arsénico, y azufre, la desalquilación oxidativa de N, la desalquilación oxidativa de O y de S, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

45 2. Reacciones reductivas, tales como la reducción de grupos carbonilo, la reducción de grupos alcohólicos y de dobles enlaces carbono-carbono, la reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.

50 3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tales como la hidrólisis de ésteres y éteres, la disociación hidrolítica de enlaces individuales carbono-nitrógeno, la disociación hidrolítica de heterociclos no aromáticos, la hidratación y deshidratación en múltiples enlaces, los nuevos enlaces atómicos resultantes de las reacciones de deshidratación, la deshalogenación hidrolítica, la remoción de la molécula de haluro de hidrógeno, y otras de estas reacciones.

55 Los profármacos portadores son compuestos farmacéuticos que contienen una fracción de transporte, por ejemplo que mejoran la absorción y/o el suministro localizado en un sitio(s) de acción. En forma deseable, para este profármaco portador, el enlace entre la fracción del fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en los que se pretenda que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar

una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Véase Cheng et al., documento US20040077595, solicitud con serial No. 10/656.838, incorporadas a la presente como referencia. Estos profármacos portadores con frecuencia son convenientes para los fármacos administrados en forma oral. Por ejemplo, los profármacos portadores se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de los grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31 - 32, Editor Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif, 2001.

Los ejemplos de profármacos son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos libres, y los derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes, o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se define en la presente invención. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se puedan convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior de ω -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, o dialquil aminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, convencionalmente utilizados en el arte. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos por arilcarboniloximetilo que se escinden por las estererasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y ésteres. El documento EP 039 051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y su uso.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos, los compuestos en la forma de sus sales, los profármacos, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención debe entenderse se entiende que se refieren también a los profármacos correspondientes de los compuestos de la presente invención, según sea apropiado y conveniente.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la aldosterona sintasa. La aldosterona sintasa (CYP11B2) es una enzima mitocondrial del citocromo P450 que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en la corteza adrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxicorticosterona en aldosterona. Se ha demostrado que la aldosterona sintasa se expresa en todos los tejidos cardiovasculares, tales como corazón, cordón umbilical, arterias mesentéricas y pulmonares, aorta, endotelio, y células vasculares. Por otra parte, la expresión de la aldosterona sintasa está estrechamente correlacionada con la producción de aldosterona en las células. Se ha observado que la elevación de la actividad de aldosterona o de los niveles de aldosterona inducen diferentes enfermedades, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca o de miocardio, insuficiencia renal, hipertensión, arritmia ventricular, y otros efectos adversos, etc., y que la inhibición de la aldosterona o de la aldosterona sintasa sería un enfoque terapéutico útil. Véase, por ejemplo, Ulmschneider et al., "Development and evaluation of a pharmacophore model for inhibitors of aldosterone synthase (CYP11B2)", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 225 - 30 (2006); Bureik et al., "Development of test systems for the discovery of selective human aldosterone synthase (CYP11B2) and 11 β -hydroxylase (CYP11B1) inhibitors, discovery of a new lead compound for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension", *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217: 249 - 254 (2004); Bos et al., "Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosteron antagonist", *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 45(1): 8 - 13 (2005); Jaber y Madias, "Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested?" *Am. J. Med.* 118(12): 1323 - 1330 (2005); Khan y Movahed, "The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure", *Hev. Cardiovasc Med.*, 5(2): 71 - 81 (2004); Struthers, "Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment", *Cyrr. Heart Fall*, 1(4): 171 - 175 (2004); Harris y Rangan, "Retardation of kidney failure applying principles to practice", *Ann. Acad. Med. Singapore*, 34(1): 16 - 23 (2005); Arima, "Aldosterone and the kidney: rapid regulation of renal microcirculation", *Steroids*, publicación en línea de noviembre de 2005; Brown, "Aldosterone and end-organ damage", *Curr. Opin. Nephrol Hypertens*, 14: 235 - 241 (2005); Grandi, "Antihypertensive therapy: role of aldosteron antagonists", *Curr. Pharmaceutical Design*, 11: 2235 - 2242 (2005); Declayre y Swynghedauw, "Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 1577 - 1584 (2002). De conformidad con lo anterior, los compuestos de la presente invención como inhibidores de la aldosterona sintasa, también son útiles para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o que responda a la inhibición de la aldosterona sintasa. En particular, los compuestos de la presente invención como inhibidores de la aldosterona sintasa son útiles para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad caracterizada por una actividad anormal de la aldosterona sintasa.

De preferencia, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, insuficiencia renal, en particular insuficiencia renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto posterior al miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, inflamación, mayor
5 formación de colágeno, fibrosis tal como fibrosis cardíaca o miocárdica, y remodelación después de hipertensión, y disfunción endotelial.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de CYP11B1 (11-β-hidroxilasa). CYP11B1 cataliza las últimas etapas de la síntesis de cortisol. El cortisol es el principal glucocorticoide en el ser humano. Éste regula la movilización de la energía, y por lo tanto, la respuesta al estrés. Además, está involucrado en la respuesta inmune del cuerpo humano. Un nivel de cortisol anormalmente incrementado es la
10 causa de una variedad de enfermedades, incluyendo el síndrome de Cushing. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención como inhibidores de CYP11B1 también son útiles para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad o de una condición caracterizada por una actividad anormal o por un nivel anormal de CYP11B1. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de un trastorno, una enfermedad, o una
15 condición, tal como el síndrome de Cushing, un nivel excesivo de CYP11B1, el síndrome ectópico de ACTH, el cambio en la masa adrenocortical, la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD), complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o de cocaína, el síndrome de estrés post-traumático, el deterioro cognitivo después de una embolia, y el exceso de mineralocorticoide inducido por cortisol, etc.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I anterior; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente en la presente invención, para uso como un medicamento;

25 - el uso de un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente en la presente invención, para la preparación de una composición farmacéutica, para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o caracterizada por una actividad anormal de la aldosterona sintasa, o por una expresión anormal de la aldosterona sintasa;

30 - el uso de un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente en la presente invención, para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en particular insuficiencia renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, enfermedad posterior a infarto de miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, mayor formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión, y disfunción endotelial.

35 Adicionalmente, la presente invención proporciona:

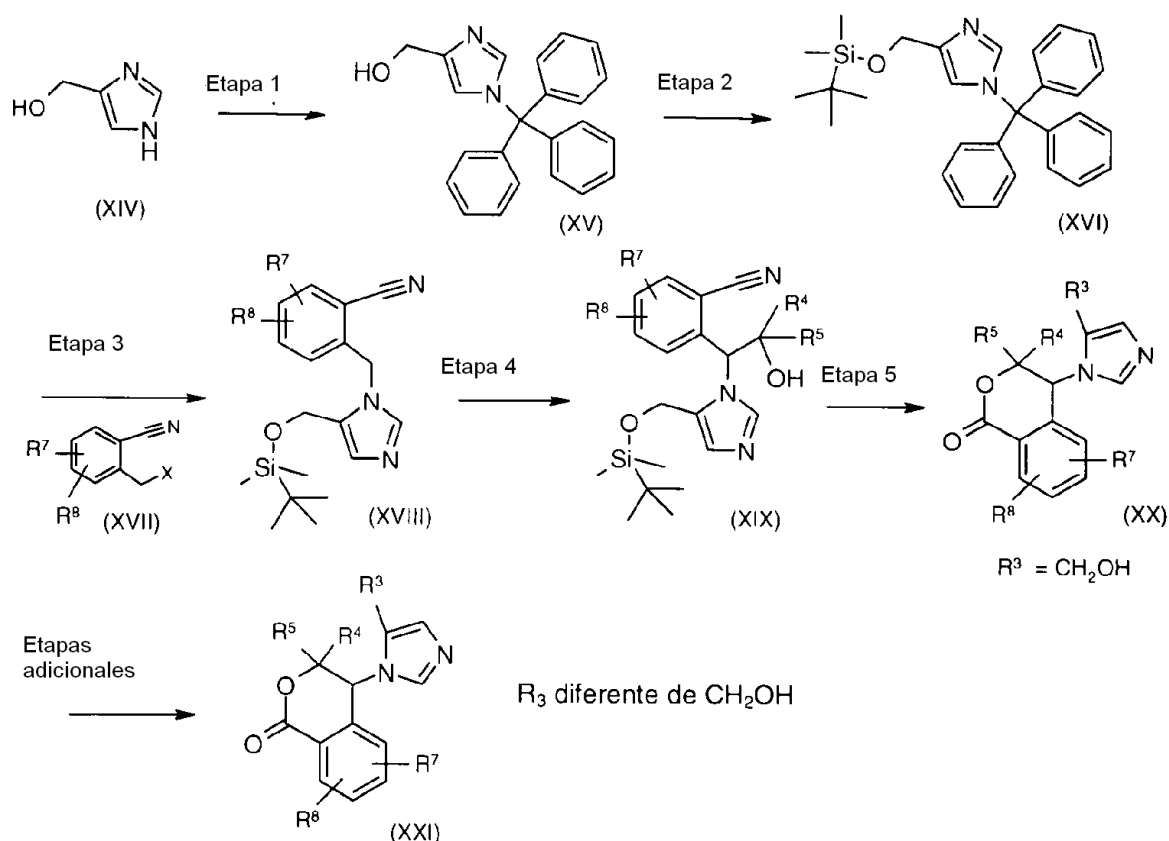
- un compuesto de la presente invención para uso como un medicamento;

- el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad o condición mediada por CYP11B1, o caracterizada por una actividad anormal de CYP11B1, o por una expresión/nivel anormal de CYP11B1;

40 - el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad o condición seleccionada a partir de síndrome de Cushing, nivel excesivo de CYP11B1, el síndrome ectópico de ACTH, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD), complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o de cocaína, síndrome
45 de estrés post-traumático, el deterioro cognitivo después de una embolia, y el exceso de mineralocorticoide inducido por cortisol, etc.

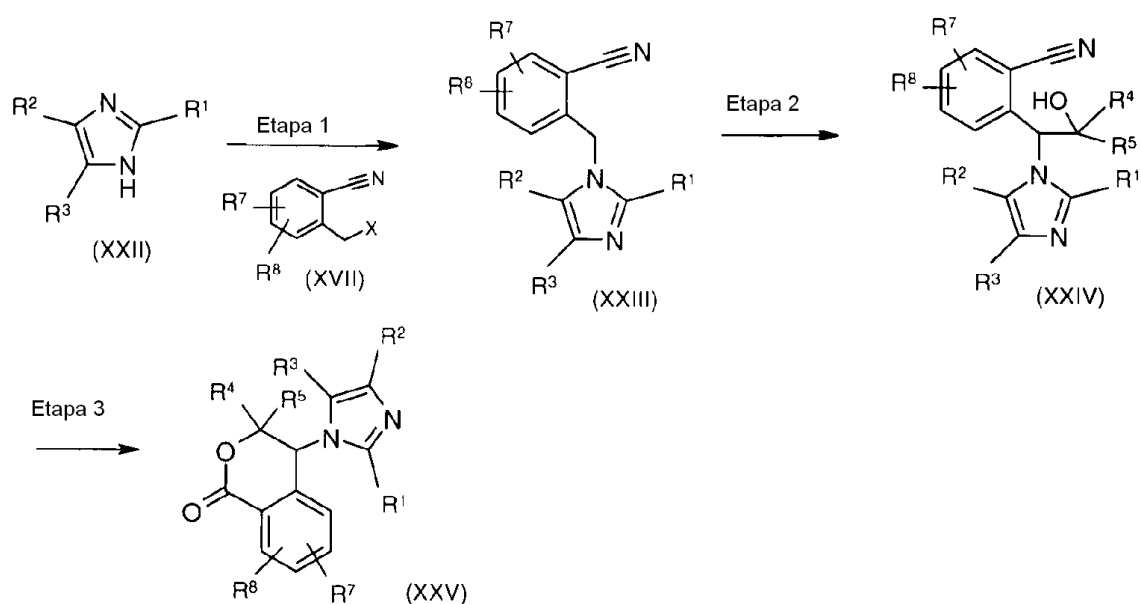
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3

- En la etapa 1, se introduce un grupo protector adecuado, de preferencia trifenilmetilo, en el N-1 del (3H-imidazol-4-il)-metanol (XIV), utilizando un reactivo adecuado, tal como cloruro de trifenilmetilo, en presencia de trietilamina en DMF. La etapa 2 involucra la protección del alcohol resultante de la etapa 1 como un silil éter, de preferencia como ter-butildimetilsilil éter, con un reactivo adecuado, tal como cloruro de ter-butildimetilsililo, en presencia de una base adecuada, de preferencia imidazol, y un solvente aprótico, de preferencia DMF o CH_2Cl_2 , para proporcionar (XVI). La etapa 8 involucra la reacción de (XVI) con el reactivo de alquilación apropiado (XVII), tal como $\text{X} = \text{Br}$, en un solvente aprótico, de preferencia CH_3CN , para proporcionar (XVIII), después de la solvólisis, preferiblemente utilizando metanol. Los agentes de alquilación (XVII) se pueden preparar mediante el tratamiento del derivado de 2-benzonitrilo correspondiente con un agente de bromación adecuado, por ejemplo NBS, en presencia de un iniciador de radicales adecuado, tal como AIBN o peróxido de benzoilo. De forma alternativa, los agentes de alquilación (XVII) se pueden generar mediante la conversión de un alcohol bencílico sustituido hasta el haluro correspondiente mediante tratamiento, por ejemplo, con CBr_4 y PPh_3 . El compuesto (XVIII) se puede alquilar en la etapa 4 mediante la desprotonación con una base adecuada, preferiblemente LHMDs, seguida por atrapamiento del anión con el reactivo electrolítico apropiado. El compuesto (XIX) se convierte luego en la etapa 5 hasta lactona (XX) utilizando un ácido, de preferencia ácido sulfúrico, en mezclas de agua y un solvente orgánico, de preferencia THF o dioxano. La transformación apropiada de R^3 en (XX) conduce a análogos adicionales (XXI). Por ejemplo, el alcohol se puede transformar hasta un éter mediante la conversión hasta el cloruro, y la sustitución nucleofílica con el alcohol apropiado. En otro ejemplo, el alcohol se puede oxidar hasta el aldehído, y el aldehído se puede someter a condiciones de aminación reductiva.

Alternativamente también, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4 en tres etapas.

Esquema 4

La etapa 1 involucra la reacción de un (XXII) con el reactivo de alquilación apropiado (XVII), tal como X = Br, en presencia de una base, de preferencia hidruro de sodio. Los agentes de alquilación (XVII) se pueden preparar mediante el tratamiento del correspondiente derivado de 2-metilbenzonitrilo con un agente de bromación adecuado, por ejemplo NBS, en presencia de un iniciador de radicales adecuado, tal como AIBN o peróxido de benzoilo. Alternativamente, los agentes de alquilación (XVII) se pueden generar mediante la conversión de un alcohol bencílico sustituido hasta el haluro correspondiente mediante tratamiento, por ejemplo, con CBr₄ y PPh₃. El compuesto (XXIII) se puede alquilar en la etapa 2 mediante desprotonación con una base adecuada, de preferencia LHMDS, seguida por el atrapamiento del anión con el reactivo electrolítico apropiado. El compuesto (XXIV) es luego convertido en la etapa 3 hasta la lactona (XXV) utilizando un ácido, preferiblemente ácido sulfúrico, en mezclas de agua y un solvente orgánico, tal como THF o dioxano.

En términos generales, los enantiómeros de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte para resolver mezclas racémicas, tales como mediante la formación y recristalización de sales diastéricas o mediante cromatografía quiral o separación por HPLC utilizando fases estacionarias quirales.

En los compuestos de partida y en los compuestos intermedios que se convierten en los compuestos de la invención en la forma descrita en la presente invención, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos son aquéllos que pueden ser convertidos bajo condiciones suaves en los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo libres, sin que se destruya la estructura molecular, o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es proteger a los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de la reacción, bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en la materia, y depende de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que hace parte el sustituyente, y de las condiciones de reacción.

Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones, y su introducción y remoción, se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con los métodos estándar, en presencia o en ausencia de un diluyente, preferiblemente aquéllos que sean inertes para los reactivos y que sean solventes para los mismos, de catalizadores, agentes de condensación u otros agentes, respectivamente, y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, a temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, de preferencia en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o por encima de la atmosférica. Los solventes,

catalizadores, y condiciones de reacción preferidos se exponen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

5 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde se utilizan los componentes de la reacción en la forma de sus sales o sus antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los compuestos intermedios también se puede convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente ya conocidos.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones, o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, 15 agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y reguladores, etc.

De manera preferible, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina;
- 20 b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- 25 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas se pueden o bien recubrir con una película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con 35 excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de tabletas.

40 Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción prolongada durante un período más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material que se disuelva más lentamente, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el 45 ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

50 Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Además,

también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1 - 75%, preferiblemente aproximadamente 1 - 50% del ingrediente activo.

5 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacéuticamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos son en la forma de un parche que incluye una pieza de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la velocidad de suministro del compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

10 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones para ser rociadas, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuados para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en el arte. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores, y conservantes.

15 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras, y formas de dosificación que comprenden a los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo, con el objeto de determinar características tales como la vida durante almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones a través del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2^a Edición, Marcel Dekker, NY, N. Y., 1995, páginas 379 - 80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por consiguiente, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado, debido a que comúnmente se encuentra humedad durante la fabricación, el manejo, el empaque, el almacenamiento, el embarque, y el uso de las formulaciones.

20 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen lactosa y cuando menos un ingrediente activo que comprenda una amina primaria o secundaria, son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el empaque, y/o el almacenamiento.

25 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empaquetan utilizando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaques adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), empaques de ampollas, y empaques en tiras.

30 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que se denominan en la presente invención como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

35 Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo cada uno en una dosis terapéutica efectiva, como se reporta en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen agentes contra la obesidad, tales como orlistat, agentes contra la hipertensión, agentes inotrópicos, y agentes hipolipidémicos, por ejemplo, diuréticos del asa tipo horquilla, tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril, ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACEP/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato, y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular, valsartan; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol, y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina, y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, lelodipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina, y verapamil; e inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), tales como lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y rivastatina. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes o después del

otro ingrediente activo, ya sea por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

5 Adicionalmente, las combinaciones como se describieron anteriormente, se pueden administrar a un sujeto mediante administración (uso) simultánea, separada, o en secuencia. La administración (el uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o mediante la administración simultánea de dos o más compuestos que se formulen de una manera independiente. La administración (uso) en secuencia preferiblemente significa la administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un momento determinado, otros compuestos o ingredientes activos en un momento diferente, es decir, de una manera crónicamente escalonada, preferiblemente de tal manera que la combinación muestre más eficiencia que los 10 compuestos individuales administrados de una manera independiente (en especial que muestre sinergismo). La administración (uso) separada de preferencia significa la administración de los compuestos o de los ingredientes activos de la combinación en forma independiente unos de otros en diferentes momentos, lo que significa preferiblemente que se administran dos compuestos de tal manera que no se presente una superposición de los niveles medibles en sangre de ambos compuestos presentes de una manera superpuesta (al mismo tiempo).

15 También son posibles las combinaciones de dos o más administraciones en secuencia, separadas, y simultáneas, de preferencia de tal manera que los fármacos de combinación muestren un efecto terapéutico conjunto que exceda el efecto encontrado cuando se utilicen los fármacos de combinación en forma independiente en intervalos de tiempo tan grandes que no se pueda encontrar un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, prefiriéndose en especial un efecto sinérgico.

20 Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como un medicamento.

- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o caracterizada por una actividad anormal de la aldosterona sintasa.

25 - el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención, para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por, o asociada con CYP11B1, o que responda a la inhibición de CYP11B1, o caracterizada por una actividad anormal de la expresión de CYP11B1;

30 - el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención, para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en particular insuficiencia renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, enfermedad posterior a infarto de miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, mayor formación de colágeno, fibrosis y remodelación en seguida de hipertensión, y disfunción endotelial;

35 - el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención, para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad o condición seleccionada a partir de síndrome de Cushing, nivel excesivo de CYP11B1, síndrome ectópico de ACTH, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD); complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de tensión post-traumática, el deterioro cognitivo después de una embolia, y el exceso de mineralocorticoide inducido por cortisol, etc.

40 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede ser en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1.000 mg de los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kg, de preferencia de aproximadamente 5 a 500 mg de los ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y condición del individuo, del trastorno o enfermedad o de la severidad de la 45 misma que se esté tratando. Un médico, un tratante clínico, o veterinario con experiencia suficiente, puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos, necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

50 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea en forma enteral, parenteral, convenientemente de forma intravenosa, intraarterial, por ejemplo como una suspensión, o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones aproximadamente de 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de

aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg, de preferencia aproximadamente entre 1 y 100 mg/kg.

Las actividades de un compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden evaluar de acuerdo con los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en el arte. Véase Fieber, A. et al. (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111: 3087 - 3094. La referencia citada aquí se incorpora como referencia en su totalidad.

En particular, las actividades inhibitoras de la aldosterona sintasa *in vitro* se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

La línea celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). La insulina/transferrina/selenio (ITS) - suplemento A (100 x), DMEM/F-12, antibiótico / antimicótico (100 x), y el suero de ternera fetal (FCS) se adquieren a través de Gibco (Grand Island, NY). Las perlas del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de PVT antirratón y las placas de 96 pozos NBS se obtienen a través de Amersham (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA), respectivamente. Las placas de fondo plano negras, sólidas, de 96 pozos, se adquieren de Costar (Corning, NY). La aldosterona y la angiotensina (Ang II) se adquieren de Sigma (St. Louis, MO). La D-[1,2,6,7-³H(N)]aldosterona se adquiere de Perkin-Elmer (Boston, MA). El suero Nu es un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

Para la medición *in vitro* de la actividad de aldosterona, se siembran células de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R en placas NBS de 96 pozos, con una densidad de 25.000 células/pozo, en 100 μ l de un medio de cultivo que contiene DMEM/F12 complementado con FCS al 10%, suero Nu al 2,5 %, 1 μ g de ITS/ml, y 1x antibiótico/antimicótico. El medio se cambia después de cultivar durante 3 días a 37° C bajo una atmósfera de 5 % de CO₂ / 95 % de aire. Al día siguiente, se enjuagan las células con 100 μ l de DMEM/F12, y se incuban con 100 μ l del medio de tratamiento que contiene Ang II 1 μ M y un compuesto en diferentes concentraciones en pozos por cuadruplicado a 37° C durante 24 horas. Al final de la incubación, se retiran 50 μ l del medio de cada pozo para la medición de la producción de aldosterona mediante un RIA, utilizando anticuerpos monoclonales de ratón anti-aldosterona.

La medición de la actividad de la aldosterona también se puede llevar a cabo utilizando un formato de placa de 96 pozos. Cada muestra de prueba se incuba con 0,02 μ Ci de D-[1,2,8,7-³H(N)] aldosterona y 0,3 μ g de anticuerpo anti-aldosterona en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene Triton X-100 al 0,1 %, albúmina de suero bovino al 0,1 %, y glicerol al 12 % en un volumen total de 200 μ l a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden luego las perlas SPA de PVT anti-ratón (50 μ l) a cada pozo, y se incuban durante la noche a temperatura ambiente antes del recuento en un contador de placas Microbeta. La cantidad de aldosterona en cada muestra se calcula comparando con una curva estándar generada utilizando cantidades conocidas de la hormona.

Las actividades inhibitoras *in vivo* para la aldosterona sintasa se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

Los compuestos de prueba (es decir, los inhibidores potenciales de aldosterona sintasa) se perfilan *in vivo* en un modelo de rata consciente de hiperaldosteronismo secundario agudo. Las ratas de tipo silvestre se instrumentan con cánulas arteriales y venosas colocadas en forma permanente, las cuales salen al exterior a través de un sistema de anclaje/giro. Las ratas ambulatorias se alojan en jaulas especializadas para permitir el muestreo de sangre y la administración parenteral del fármaco sin alterar a los animales. La angiotensina II se inocula en forma intravenosa de manera continua en un nivel suficiente para elevar la concentración de aldosterona en plasma (PAC) en 200 veces hasta 1 - 5 nM. Este aumento en la concentración de aldosterona en plasma se mantiene en un nivel estable durante al menos 8 - 9 horas. Los compuestos de prueba se administran p. o. (por medio de una sonda oral) o en forma parenteral (por medio del catéter arterial) después de 1 hora de infusión de angiotensina II, en un momento en que la concentración de aldosterona en plasma ha aumentado hasta un nivel estacionario. Las muestras de sangre arterial se recolectan antes y en diferentes momentos (hasta 24 horas) después de la administración del agente de prueba, para la determinación posterior de la concentración de aldosterona en plasma y de la concentración del agente de prueba. A partir de estas mediciones, se pueden derivar diferentes parámetros, por ejemplo 1) el inicio y la duración de la reducción de la concentración de aldosterona en plasma mediante el agente de prueba, 2) los parámetros farmacocinéticos del agente de prueba, tales como vida media, eliminación, volumen de distribución, y biodisponibilidad oral, 3) las relaciones de respuesta a la dosis / concentración de aldosterona en plasma, concentración de la dosis / agente de prueba, y respuesta a la concentración del agente de prueba / concentración de aldosterona en plasma, y 4) potencias de la dosis y de la concentración, y eficacia del agente de prueba. Un compuesto de prueba exitoso disminuye la concentración de aldosterona en plasma en una forma que depende de la dosis y el tiempo en el intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg en forma intraarterial o por vía oral.

Las actividades inhibitoras *in vitro* para CYP11B1 se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

Se aisló originalmente la línea celular NCI-H295R a partir de un carcinoma adrenocortical, y ha sido caracterizada en

la literatura a través de la secreción estimulable de hormonas esteroideas, y de la presencia de las enzimas esenciales para la estereoidogénesis. Por consiguiente, las células NCI-H295R tienen Cyp11B1 (p-hidroxilasa del esteroide 11). Las células muestran la propiedad fisiológica de las células adrenocorticales fetales humanas no diferenciadas zonalmente que, sin embargo, tienen la capacidad para producir las hormonas esteroideas que se forman en las tres zonas fenotípicamente distinguibles en la corteza adrenal adulta. Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, EUA) se cultivan en un Medio Ham F-12 de Eagle modificado de Dulbecco (DME/F12), que se ha complementado con Suero SF de Ulroser (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, Francia), insulina, transferrina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA), y antibióticos, en recipientes de cultivo celular de 75 cm² a 37°C, y en una atmósfera de 95% de aire - 5% de dióxido de carbono. Las células se transfieren posteriormente para la formación de colonias a un recipiente de incubación de 24 pozos. Se cultivan allí en medio DMEM/F12, que ahora está complementado con suero bovino al 0,1 % en lugar del SF de Ulroser durante 24 horas. El experimento se inicia mediante el cultivo de las células en el medio DMEM/F12, el cual está complementado con albúmina de suero bovino al 0,1 %, y el compuesto de prueba, en presencia o en ausencia de estimuladores celulares, durante 72 horas. La sustancia de prueba se añade en un intervalo de concentración de 0,2 nanomolar hasta 20 milimolar. Los estimuladores celulares que se pueden utilizar son angiotensina 11 (1D o 100 nanomolar), iones de potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar), o una combinación de dos estimuladores.

La excreción de aldosterona, cortisol, corticosterona, y estradiol / estrona en el medio de cultivo se puede detectar y cuantificar mediante anticuerpos monoclonales específicos comercialmente disponibles, en radioinmunoensayos, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La inhibición de la liberación de ciertos esteroides se puede utilizar como una medida de la inhibición de la enzima respectiva mediante los compuestos de prueba agregados. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula por medio de una gráfica de inhibición que se caracteriza por una IC50.

Los valores de IC50 para los compuestos de prueba activos se comprueban mediante un simple análisis de regresión lineal, con el objeto de construir las gráficas de inhibición sin ponderación de los datos. La gráfica de inhibición se calcula ajustando una función logística de cuatro parámetros con los puntos de datos sin procesar, utilizando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de cuatro parámetros se calcula de la siguiente manera: $Y = (d - a) / ((1 + (x/c)^b)) + a$, en donde: a = nivel mínimo de datos, b = gradiente I, c = ICED, d = nivel máximo de datos, x = concentración del inhibidor.

30 Abreviaturas

DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

ESI: ionización por electroaspersión

35 h: horas

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución

LC-MS: cromatografía líquida / espectrometría de masas

LDA: diisopropilamida de litio

40 LHMS: hexametildisilazida de litio

min: minutos

MS: espectrometría de masas

NBS: N-bromosuccinimida

RMN: resonancia magnética nuclear

TBSCl: cloruro de ter-butildimetilsililo

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

t: tiempo de retención

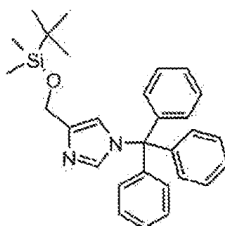
5 Tr: tritilo

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20 - 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los compuestos intermedios, y de los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquéllas convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos de los siguientes ejemplos tienen valores IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000 nM para la inhibición de la secreción de aldosterona celular, y tienen valores de porcentaje de inhibición en el intervalo de aproximadamente el 50 % al 100 % para CYP11B1 en concentraciones de 100 nM.

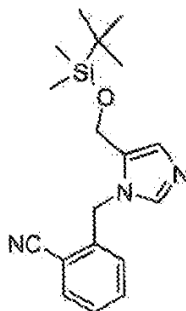
Ejemplo 6

(a) 4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-tritil-1H-imidazol.



Se agitan cloruro de tritilo (45,57 gramos, 0,163 moles), (1H-imidazol-4-il)-metanol (20,00 g, 0,148 moles) y trietilamina (37,46 g, 0,370 moles) en DMF (150 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se vierte la mezcla en agua fría. Se filtra el precipitado y se seca bajo un alto vacío para producir (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol como un sólido. Se agitan (1-tritil-1H-imidazol-4-il)-metanol sin procesar (26,4 g, 0,077 moles), imidazol (15,88 g, 0,233 moles), DMAP (0,950 g, 7,7 mmoles) y TBSCl (12,89 g, 0,085 moles) en DMF (0,1 L), a temperatura ambiente durante 2 horas, luego de lo cual se agrega agua. Se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (elución con hexanos - acetato de etilo, en proporción 7:3), para producir el 4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-tritil-1H-imidazol como un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 243, 455 (M+H).

(b) 2-[5-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il-metil]-benzonitrilo.

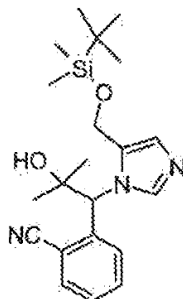


30 Se calientan 4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-tritil-1H-imidazol (11,1 g, 24,4 mmoles) y bromuro de 2-cianobencilo (5,02 g, 25,62 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) a 60° C durante la noche, después de lo cual se agrega dietilamina (30 mL). Después de 30 minutos, se agrega metanol (2 mL). Después de 30 minutos, se remueven los volátiles al

vacío. Se recoge el residuo en diclorometano, y se lava con agua. Se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (elución con diclorometano / metanol, en proporción 49:1), para producir 2-[5-(ter-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il-metil]-benzonitrilo parcialmente purificado, el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 328,2 (M+H).

5

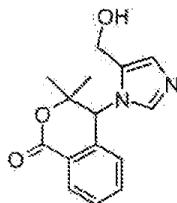
(c) 2-{1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propil}-benzonitrilo.



Se seca 2-[5-(1-butil-dimetil-silaniloximetil)imidazol-1-il-metil]-benzonitrilo (56 g) en forma azeotrópica con tolueno, luego se disuelve en THF (700 mL), y se enfría a -75°C . Se añade gota a gota LHMDs (1M en THF, 256 mL, 256 mmoles). Veinte minutos después del final de la adición, se agrega acetona (14,88 g, 256,2 mmoles). Cuarenta minutos después del final de la adición, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y luego se vierte en agua. Después de la extracción con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentra al vacío. El residuo se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 386,1 (M+H).

10

15 (d) 4-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona



El 2-{1-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propil}-benzonitrilo sin procesar obtenido en la reacción anterior, se disuelve en THF (1 L). Se agrega ácido sulfúrico acuoso (10 M, 65 mL, 650 mmoles), y la mezcla se agita a reflujo durante 38 horas. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua (700 mL). Las dos fases se separan, y el pH de la fase acuosa se ajusta hasta aproximadamente 9 con bicarbonato de sodio acuoso. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre Na_2SO_4 , y la concentración al vacío, produjo 4-(5-hidroxi-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona como un sólido de color blanco; MS (ESI) m/z 272,9 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.29 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 4.71 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 8.25 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H).

20

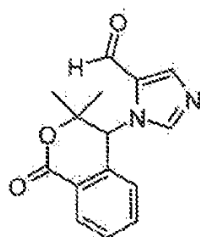
25

(e) (R)- y (S)-4-(5-hidroxi-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral, utilizando la columna ChiralPak IA, con una fase móvil en proporción 70:20:10 de heptano-diclorometano-etanol, para producir el enantiómero A ($t_r = 7,1$ minutos) y el enantiómero B ($t_r = 8,3$ minutos).

30 Ejemplo 9

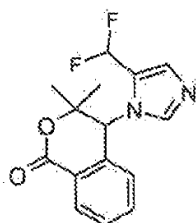
(a) 3-(3,3-dimetil-1-oxo-isocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carbaldehído.



- 5 A una solución de la 4-(5-hidroxi-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona (0,500 g, 1,84 mmoles) (Ejemplo 6d) en dioxano (10 mL), se le agrega dióxido de manganeso (2,4 gramos, 27,6 mmoles), y se calienta la mezcla de reacción a 60° C durante la noche. La filtración a través de Celite, y concentración al vacío, produjo 3-(3,3-dimetil-1-oxo-isocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carbaldehído, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 271,1 (M+H).

Ejemplo 16

(a) 4-(5-difluoro-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona



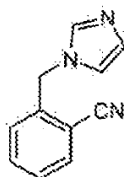
- 10 A una solución de 3-(3,3-dimetil-1-oxo-isocroman-4-il)-3H-imidazol-4-carbaldehído (0,098 g, 0,355 mmoles) (Ejemplo 9a) en diclorometano (3 mL) a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se le agrega gota a gota DAST (0,301 g, 1,777 mmoles), y se remueve el baño de enfriamiento. Después de 2 horas, se remueve el solvente al vacío, y se recoge el residuo en dicloroetano (3 mL), y se somete a reflujo. Después de otras 2 horas, se agrega una porción adicional de DAST (0,060 g, 0,372 mmoles). Luego se diluye la mezcla con diclorometano, se agita la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se filtra a través de Celite. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra a través de un tapón de algodón. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (elución con heptano - acetato de etilo, en proporción 3:1 a 1:1 a 2:3), para producir 4-(5-difluorometil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona como un sólido cristalino de color amarillo pálido; MS (ESI) m/z 293,0 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.32 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 5.50 (s, 1 H), 6.86 (t, J = 52.7 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 8.27 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H).

(b) (R)- y (S)-4-(5-difluoro-metil-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona

- 25 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral, utilizando la columna ChiralPak IA, con una fase móvil en proporción 3:1 de heptano - isopropanol, para producir el enantiómero A (t_r = 13,3 minutos) y el enantiómero B (t_r = 21,4 minutos).

Ejemplo 29

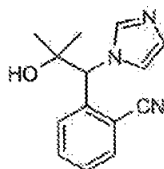
(a) 2-imidazol-1-il-metil-benzonitrilo (CAS # 143426-58-8)



- 30 A una solución de imidazol (1,0 g, 14,6 mmoles) en DMF (10 mL), se le agrega hidruro de sodio (al 60 % en peso en aceite mineral, 0,887 g, 22,17 mmoles), a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 30 minutos, después de lo cual se agrega bromuro de 2-ciano-bencilo (2,87 g, 14,6 mmoles). Después de 30 minutos adicionales, se agrega agua, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. La fase acuosa se vierte en bicarbonato de sodio acuoso, y se

extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío, para producir un residuo, el cual se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol, en proporción 19:1), para producir 2-imidazol-1-il-metil-benzonitrilo; MS (ESI) m/z 184,3 (M+H).

(b) 2-(2-hidroxi-1-imidazol-1-il-2-metil-propil)-benzonitrilo.

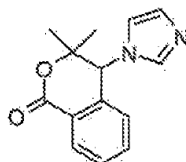


5

Se disuelve 2-imidazol-1-il-metil-benzonitrilo (1,0 g, 5,49 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL), y se enfría a -75°C. Se agrega gota a gota LHMDs (1 M en THF, 8,24 mL, 8,24 mmoles). Diez minutos después del final de la adición, se agrega acetona (0,48 g, 8,24 mmoles). Treinta minutos después del final de la adición, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y luego se vierte en agua. Después de la extracción con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI) m/z 242,1 (M+H).

10

(c) 4-(imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.



15

Se disuelve 2-(2-hidroxi-1-imidazol-1-il-2-metil-propil)-benzonitrilo sin procesar (1,75 g) en dioxano (15 mL) y agua (15 mL). Se agrega ácido sulfúrico (1,5 mL, 29,0 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, se ajusta el pH con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol, en proporción 19:1), para producir 4-(imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona; MS (ESI) m/z 242,9 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.30 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 5.76 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.25 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H).

20

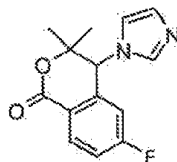
(d) (R)- y (S)-4-(imidazol-1-il)-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral, utilizando la columna ChiralPak AS-H, con una fase móvil en proporción 9:1 de heptano - etanol, para producir el enantiómero A (t_r = 10,1 minutos) y el enantiómero B (t_r = 16,6 minutos).

25

Los siguientes compuestos se pueden preparar de una forma similar a la del Ejemplo 29:

(R)- y (S)-6-fluoro-4-imidazol-1-il-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.



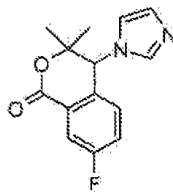
30

HRMS (ESI) m/z 261,1044 [(M+H)⁺ Calculado para C₁₄H₁₃FN₂O₂: 261,1039]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.24 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 5.70 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.24 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.26 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1 H).

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral, utilizando la columna ChiralPak IA, con una fase móvil en proporción 85:15 de heptano - alcohol reactivo, para producir el enantiómero A (t_r = 21,4 minutos) y el enantiómero B (t_r = 34,6 minutos).

ES 2 442 347 T3

(R)- y (S)-7-cloro-4-imidazol-1-il-3,3-dimetil-isocroman-1-ona.

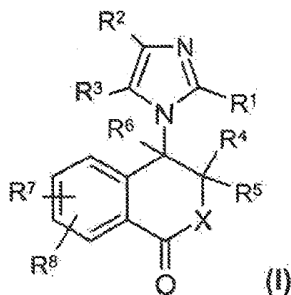


(ESI) m/z 261,3 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 5.74 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.93 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H).

- 5 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral, utilizando la columna Chiralcell OD, con una fase móvil en proporción 9:1 de hexanos - etanol, para producir el enantiómero A ($t_r = 13,6$ minutos) y el enantiómero B ($t_r = 17,4$ minutos).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde o bien

- 5 (i) X es O, R¹, R², R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno, R⁴ y R⁵ son cada uno metilo y R³ es hidroximetilo o difluorometilo; o
- (ii) X es O, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno, R⁴ y R⁵ son cada uno metilo, y R⁸ es flúor en la posición 6 o 7 del anillo de isocroman-1-ona.
- 10 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-3,3-dimetilisocroman-1-ona.
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(5-difluorometil-imidazol-1-il)-3,3-dimetilisocroman-1-ona.
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-fluoro-4-imidazol-1-il-3,3-dimetilisocroman-1-ona.
- 15 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 7-fluoro-4-imidazol-1-il-3,3-dimetilisocroman-1-ona.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento.
- 20 7. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por aldosterona sintasa.
8. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto **caracterizado por** una actividad anormal de aldosterona sintasa.
- 25 9. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por aldosterona sintasa.