

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 446**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2010 E 10785061 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2507234**

54 Título: **Derivados de imidazol como inhibidores de aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

30.11.2009 US 265142 P

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

01.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUN, ROBERT;
MONOVICH, LAUREN G.;
CHAMOIN, SYLVIE y
WESTBROOK, JOHN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 472 446 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

Derivados de imidazol como inhibidores de aldosterona sintasa

Antecedentes de la invención:

5 La hormona aldosterona mineralocorticoide se produce por la glándula suprarrenal y actúa en los túbulos distales y conductos colectores del riñón para aumentar la reabsorción de iones y agua en el riñón. La aldosterona provoca conservación de sodio, secreción de potasio, aumento de retención de agua, y aumento de la presión arterial.

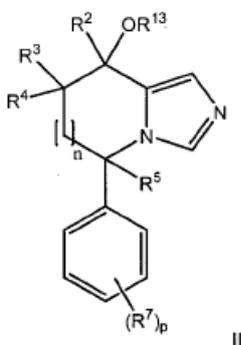
10 La aldosterona ha estado implicada en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca. En los ensayos clínicos, el tratamiento con la espironolactona, antagonista del receptor de mineralocorticoides no selectivo (MRA) o eplerenona MRA selectiva reduce significativamente la morbilidad y mortalidad entre los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio que ya están tomando un inhibidor de enzima que convierte angiotensina o un bloqueador β . Sin embargo, se observan efectos secundarios significativos, tales como ginecomastia e impotencia en machos que recibieron espironolactona, mientras que se observa hiperpotasemia en los pacientes que toman cualquiera de los fármacos.

15 El documento WO 2007024945 describe derivados de imidazol condensados para la inhibición de aldosterona sintasa y aromatasa.

Resumen de la invención:

La invención se relaciona con los compuestos, métodos para utilizar los mismos, y usos de los mismos como se describe aquí. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y los compuestos de los ejemplos.

20 La invención por lo tanto proporciona un compuesto de la Fórmula II:



en donde:

25 R^2 es OH, alqueniloxi C_{2-7} , alcoxi C_{2-7} , arilo C_{6-10} , aril-alquilo C_{1-7} , aril-alquenilo C_{2-7} , alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , alquinilo C_{2-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroarilo, $-CH_2C(O)$ -heterociclilo, $-CH_2C(O)NH$ -heterociclilo, $-CH_2C(O)NH$ -alquilo C_{1-7} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} o $-C(O)$ -alquilo C_{1-7} ; en donde el arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 ;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-7} , hidroxilo, aril-alquilo C_{1-7} o halo; en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ; y

30 R^5 es H, halo, hidroxilo o alquenilo C_{2-7} ; y

R^6 y R^8 para cada ocurrencia, es independientemente alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , CN, OH, NH_2 , alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})amino, arilo C_{6-10} , heteroarilo, alcoxi C_{1-7} , halo, heterociclilo, benciloxi, halo-alcoxi C_{1-7} , $-OS(O)_2$ -alquilo C_{1-7} o $-OS(O)_2$ -halo alquilo C_{1-7} ; en donde el arilo C_{6-10} , heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^9 ;

35 para cada ocurrencia, R^7 es independientemente hidrógeno, alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , halo, nitro, ciano, NH_2 , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-8} , ariloxi C_{6-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} ,

heteroaril- alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heterociclilo-alquilo C₁₋₇, C(O)OR¹⁰ o N(R¹¹R¹²), en donde dicho alquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heterociclilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, halo, halo alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, nitro, ciano, dialquilamino C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

- 5 R⁹ para cada ocurrencia, es independientemente alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo, haloalquilo C₁₋₇, NH₂, alquilamino C₁₋₇, di-(alquilo C₁₋₇) amino, haloalcoxi C₁₋₇, CN, OH, C(O)O-alquilo C₁₋₇, C(O)O-haloalquilo C₁₋₇, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₇ o di- alquilaminocarbonilo C₁₋₇;

- 10 R¹⁰, R¹¹ y R¹² para cada ocurrencia son independientemente H, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, halo-alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heterociclilo-alquilo C₁₋₇; o R¹¹ y R¹³ tomados juntos con el nitrógeno al cual se adhieren forman un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

R¹³ es H, alquilo C₁₋₇ o alqueno C₂₋₇;

n es 0;

p es 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la invención corresponde a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por aldosterona sintasa y/o 11-beta hidroxilasa (CYP11B) en un sujeto.

- 20 En aún otra realización, la invención corresponde a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de un sujeto para hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, en particular, falla renal crónica, restenosis, aterosclerosis arterial afectada, obesidad, nefropatía, infarto post-miocardial, enfermedad coronaria del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión y a la disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebro vasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción del barorreceptor, dolores de cabeza por migraña, falla cardiaca tal como falla cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardiaca súbita, fibrosis del miocardio y vascular, distensibilidad arterial afectada, lesiones necróticas del miocardio, daño vascular, infarto del miocardio, hipertrofia vascular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardiacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de cortisol, síndrome ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) del complejo Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el daño cognitivo después de
- 35 ataque o exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

En aún otra realización, la invención corresponde a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 40 En aún otra realización, la invención corresponde a combinaciones de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

En otras realización la invención corresponde a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en la inhibición de la aldosterona sintasa y/o el CYP11B1 en un sujeto.

- 45 Descripción detallada de la invención

Definición:

Con el propósito de interpretar esta especificación, aplicaran las siguientes definiciones a menos que se establezca otra cosa y cuando sea adecuado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa

Como se utiliza aquí el término “alquilo” se refiere a un grupo funcional hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado (o de cadena recta o lineal), que comprende uno a veinte átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo comprende de uno a siete átomos de carbono, y más preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilexilo, 2-2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, m-heptilo. El término “alquilo C₁₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo tal como se definió aquí, que esta sustituido por uno o más grupos halo como se definió aquí. Preferiblemente el halo alquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, o polihaloalquilo, que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12 o 10, u 8 o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos representativos del haloalquilo son flúorometilo, diflúorometilo, triflúorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluorometilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrogeno reemplazados con los átomos halo. El término “haloalquilo-C₁₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono y esta sustituido por uno o más grupos halo.

Como se utiliza aquí, el término “alcoxi” se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se definió aquí anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente aproximadamente 1 a 4 carbonos.

El término “alcoxilalquilo” se refiere un alquilo C₁₋₇ sustituido con uno o más alcoxi.

El término “alquinilo” se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene por lo menos un enlace triple carbono a carbono. El término “alquinilo C₂₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene dos a siete átomos de carbono y que comprende por lo menos un enlace triple carbono a carbono. Ejemplos representativos de alquinilo son etinilo, prop-1-inilo, butinilo, isopropinilo o isobutinilo

El término “alquenilo” se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono. El término “alquenilo C₂₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene desde dos hasta seis átomos de carbono y que comprende por lo menos un enlace doble carbono a carbono. Ejemplos representativos de alquenilo son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo.

El término “alqueniloxi” se refiere a alquenil-O- en donde el alquenilo tiene la definición anterior.

Como se utiliza aquí, el término “cicloalquilo” se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturados o parcialmente insaturados de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 8, o 3 a 7 átomos de carbono. Grupos de hidrocarburos monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos de hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Grupos de hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término “C₃₋₈ cicloalquilo” se refiere a unos grupos de hidrocarburo cíclico que tienen 3 a 8 átomos de carbono.

El término “amino” incluye compuestos donde un átomo de nitrógeno se une covalentemente a por lo menos un carbono o heteroátomo. El término incluye “alquilo C₁₋₇-amino” que comprende grupos y compuestos en donde el nitrógeno se une a por lo menos un grupo alquilo C₁₋₇ adicional (alquil C₁₋₇ -NH-). El término “di- alquil amino C₁₋₇” incluye grupos en donde el átomo de nitrógeno se une a por lo menos dos grupos alquilo C₁₋₇ adicionales «alquilo C₁₋₇)₂N-» cuyos grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes.

El término “carbamoilo” incluye “aminocarbonilo”. Ejemplos representativos de carbamoilo son aminocarbonilo (es decir H₂NC(O)-), alquilaminocarbonilo C₁₋₇ (es decir alquil C₁₋₇ -NHC(O)-), di- alquilaminocarbonilo C₁ (es decir (alquilo C₁₋₇)₂NC(O)-).

El término “cicloalquil-alquinilo” se refiere a un alquinilo sustituido con cicloalquilo.

El término “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 10 átomos de carbono en la porción de anillo. El término “arilo” también se refiere a un grupo en el que se fusiona un anillo aromático con uno o más anillos de cicloalquilo o anillos de heterociclilo, donde el radical o punto de adhesión está sobre el anillo aromático o sobre el anillo cicloalquilo o heterociclilo fusionado. Ejemplos representativos de arilo son

fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo, benzo[d][1,2]dioxolilo o tetrahidronaftilo. El término “arilo C₆₋₁₀” se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos que tienen 6 a 10 átomos de carbono en la porción de anillo.

5 El término “arilalquilo” es un alquil sustituido con arilo. Ejemplos representativos de arilalquil son bencilo o Fenil-CH₂CH₂-. El término “arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono, cuyo hidrocarburo se sustituye con un arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono.

10 El término “heteroarilo” incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico aromático, que contiene desde 5 a 10 miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de O, N o S, donde el N y S se puede oxidar con diversos estados oxidación. Grupos heteroarilos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2, 3-triazol-4-ilo, 1,2, 3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4-, o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo. El término “heteroarilo” también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de adhesión está sobre el anillo heteroaromático o sobre los anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo. Ejemplos representativos de heteroarilos bicíclicos son azaindolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalínilo, fenantridinilo, fenatrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, bencisoquinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazoio[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo [4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo [2,1-b] tiazolilo, imidazo [1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1 H-pirrolo [1,2-b][2]benzazapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo [2,3-b]piridinilo, pirrolo [3,2-c]piridinilo, pirrolo [3,2-c]piridinilo, pirrolo [3,2-b]piridinilo, imidazo [4,5-b]piridinilo, imidazo [4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo [1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, imidazo [1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

15 El término “heteroarilalquilo” se refiere a alquilo C₁₋₇ sustituido con heteroarilo.

30 Como se utiliza aquí, el término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos o anillo no aromático saturado o no saturado, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros o tricíclico 10, 11, 12, 13, 14- o 15 miembros y contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde opcionalmente también se puede oxidar N y S para diversas estados oxidación. En una realización, grupo funcional heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene desde 5 a 7 átomos de anillo y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos. Se puede adherir grupo heterociclilo a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados así como también anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditiano, piperazínilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridinilo, oxetano, oxepano, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino, piperazínilo, azepínilo, oxapínilo, oxazepano, oxatiano, tiepanilo, azepano, dioxepano, y diazepano.

35 El término “heterocicliloalquilo” se refiere a alquilo C₁₋₇ sustituido con heterociclilo.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH.

El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro y yodo.

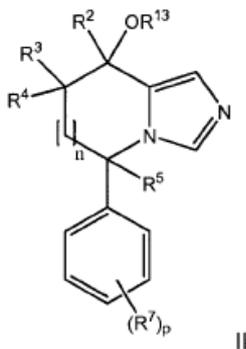
45 El término “perhalogenado” generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos se reemplazan por átomos de halógeno.

El término “heteroátomo” incluye átomos de cualesquier elementos diferentes de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización el heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre.

Compuesto de la invención:

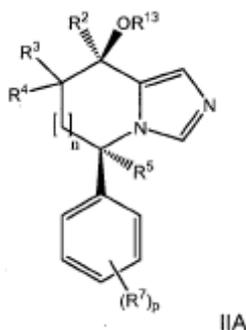
50 Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que se pueden combinar características específicas en cada realización con otras características específicas para proporcionar realizaciones adicionales.

En una realización, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula II:



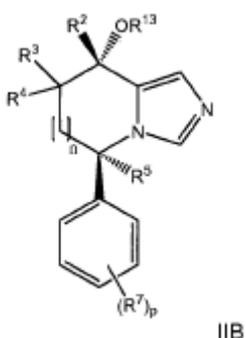
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{13} n y p tienen las definiciones de la Fórmula II, supra. En un aspecto de esta realización, R^{13} es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} -alquenilo C_{2-7} , alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , alquilo C_{2-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroaril o $-CH_2C(O)$ -heterociclilo en donde el arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 .

Ciertos compuestos de la Fórmula II incluyen compuestos de la Fórmula IIA:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{13} , n y p tienen las definiciones de la Fórmula II, supra.

Ciertos compuestos de la Fórmula II incluyen compuestos de la Fórmula IIB:

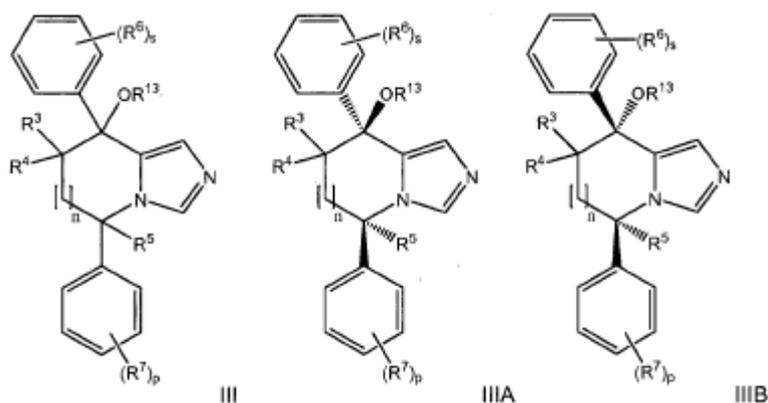


- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{13} , n y p tienen las definiciones de la Fórmula II, supra.

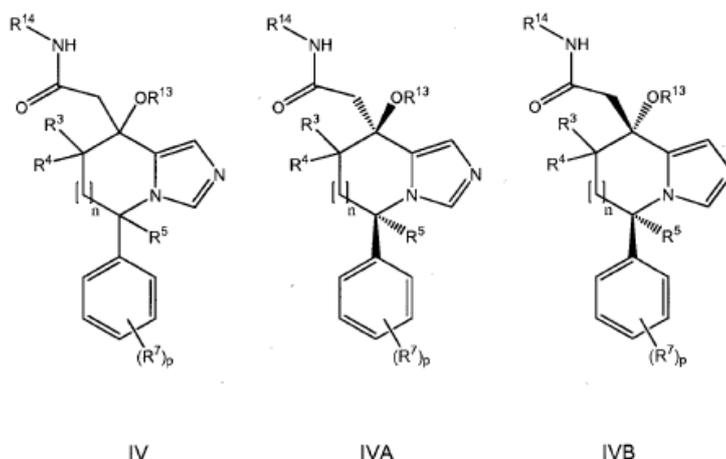
En una realización, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula II, IIA o IIB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo,s en donde R^2 es alquilo (es decir metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo).

En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula II, IIA o IIB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 es heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido. En un

- aspecto de esta realización, R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto adicional de esta realización, R^2 es un heteroarilo monocíclico que se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . Ejemplos representativos de R^2 son piridina, pirimidina, pirazina, tiazol, imidazol, pirazol, pirrol, tiofeno, oxazol y isooxazol, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . En una realización adicional, R^2 es piridina que se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . En otro aspecto adicional de esta realización, R^2 es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. Ejemplos representativos son azaindol, pirrolopiridina, benzotiazol, quinolina, benzotiofeno, indol, quinazolina, benzoxazol, bencimidazol, indazol e imidazopiridina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . En un aspecto adicional, R^2 es pirrolopiridina, benzotiazol, quinolina, benzotiofeno e indol, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 .
- En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula II, IIA o IIB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 es arilo C_{6-10} o arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} (es decir bencilo, $PhCH_2CH_2$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . En un aspecto de esta realización, R^2 es bencilo, fenilo o nafilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . En otro aspecto de esta realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . Esta realización se ilustra por los compuestos de las Fórmulas III IIIA y IIIB.



- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , n y p tienen las definiciones de la Fórmula II, supra y s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En un aspecto de esta realización R^6 es alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , CN, OH, NH_2 , alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})amino, alcoxi C_{1-7} , halo, benciloxi, halo-alcoxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo (es decir isoxazol, pirazol, tiazol, pirimidina, piridina, tiofeno) o heterociclilo (es decir morfolina, piperidina), en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^9 .
- En otra realización, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula II, IIA o IIB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 es $-CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroarilo, $CH_2C(O)NH$ -heterociclilo, $-CH_2C(O)$ heterociclilo, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)NH$ -alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)NH$ -heterociclilo en donde el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 . En un aspecto de esta realización R^2 es $CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroarilo o $-CH_2C(O)$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se puede ligar al carbonilo (C(O)) a través de un carbono o un nitrógeno (es decir N-pirrolidina, N-morfolina) y en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 . En un aspecto adicional, R^2 es $CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 . Esto se ilustra por los compuestos de las Fórmulas IV, IVA y IVB:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{13} , n y p tienen las definiciones de la Fórmula II, supra y R^{14} es arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , heteroarilo o heteroarilo-alquilo C_{1-7} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 . Ejemplos representativos de R^{14} son tiazol, piridina, fenilo, bencilo; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 .

Otra realización incluye compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA o IVB o de cualesquier clases o subclases descritas supra, en donde n es 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Otra realización incluye compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA o IVB o de cualesquier clases o subclases descritas supra, en donde n es 0 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización incluye compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA o IVB o de cualesquier clases o subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-7} . En un aspecto de esta realización, R^3 y R^4 son H.

- 15 Otra realización incluye compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA o IVB o de cualesquier clases o subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^5 es H.

- 20 Otra realización incluye compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA o IVB o de cualesquier clases o subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^7 es alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , CN, alcoxi C_{1-7} , halo, haloalquilo C_{1-7} , o hidroxilo y p es 1, 2 o 3. En un aspecto adicional de esta realización, p es 2, uno de R^7 es CN y el otro es halo. En todavía una realización adicional, p es 2 y uno de R^7 es CN para y el otro es halo orto, en donde las posiciones para y orto representan las posiciones para y orto en el punto de adhesión del grupo fenilo respectivamente. En otro ejemplo representativo, p es 2, uno de R^7 es CN para y el otro es fluoro orto.

- 25 En otra realización, algunos compuestos de la invención pueden tener selectividad para aldosterona sintasa (CYP11 B2) con relación a 11-beta hidroxilase (CYP11 B1).

En otra realización, R^6 es alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , CN, NH_2 , alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7}) amino, arilo C_{6-10} , heteroarilo, alcoxi C_{1-7} , halo, haloalcoxi C_{1-7} o hidroxilo; en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^9 .

- 30 En otra realización los grupos n , p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{13} son aquellos definidos por los grupos n , p , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{13} en la sección de Ejemplos adelante.

En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos enumerados en la sección de ejemplos adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero", se refiere a cualquiera de varias configuraciones estereoisoméricas que

pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye en enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes espejo súper imponibles una de la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea adecuado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo al sistema Cahn-Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbón quiral puede ser específica para R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce y se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) en que ellos rotan la luz polarizada plana a una longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereo química absoluta, como (R)-o (S)-. La presente invención pretende incluir todos los tales posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar utilizando tintones quirales o reactivos quirales o resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis-o trans. Todas las formas tautoaméricas también pretenden estar incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la (R)-,(S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico o al menos 99% de exceso enantiomérico 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)-.

De acuerdo con esto, como se utiliza aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotameros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se puede separar sobre la base de la diferencia fisicoquímica de los constituyentes, en los isómeros geométricos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos obtenida con un ácido o base ópticamente activo, y liberar el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un grupo funcional básico puede ser empleado así para resolver los compuestos de la presente invención y en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O`-p-toluoil 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 presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Como se utilizan aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológica o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de bases en virtud de, por ejemplo, la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, bensilato, bromuro/bromhídrico, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, cloruro/clorhídrico, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhídrico/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandolato, mesilato, metilsulfato, naptoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogen fosfato/dihidrogenfosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetatos.

Los ácidos inorgánicos de los cuales se derivan las sales, incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales se derivan las sales, incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumarico, ácido tartárico, ácido cítrico,

ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

5 Las bases inorgánicas de las cuales se derivan las sales, incluyen, por ejemplo, sales de amoníaco y metales de las columnas uno a doce de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amoníaco, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; particularmente las sales adecuadas incluyen amoníaco, potasio, sodio, calcio y sales de magnesio.

10 Las bases orgánicas de las cuales se derivan las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar de un compuesto padre, un grupo funcional básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al hacer reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones son típicamente llevadas a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, etilacetato, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando es practicable. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

25 Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrogeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas que aparecen aquí pretende representar todas las formas isotópicas del hidrogeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas presentes aquí pretende representar todas las formas isotópicas del carbono (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas del nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otro ejemplos de isótopos que están incluidos en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como, ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye varios compuestos isotópicamente marcados como se definió aquí, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radiactivos, tales como el ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las formas que aparecen aquí ocurren en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrogeno pueden estar enriquecidos en ^2H ; o/y uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecidos en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; o/y uno o más nitrógenos pueden estar enriquecidos en ^{14}N . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, tales como, tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones simples (SPECT) que incluyen ensayos de distribución de fármaco o de tejidos de sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos se pueden generalmente preparar al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos adelante al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

45 Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan en mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* mayor o requisitos de dosis reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de las fórmulas II a IVB. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza aquí significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio) al menos 600 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio) al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio) al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente enriquecidos de las fórmulas II a IVB se pueden generalmente preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos versados en la materia o mediante procesos análogos a aquellos

descritos en los ejemplos que acompañan y a preparaciones que utilizan un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado en lugar de un reactivo no enriquecido empleado previamente.

Los solventes farmacéuticamente aceptados de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

5 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula II a IVB que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptadores de enlaces de hidrogeno pueden ser capaces de formar co-cristales con anteriores co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar de compuestos de las fórmulas II a IVB mediante procedimientos de formación de co-cristal conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fundido, opuesta en contacto con los compuestos de solución de las fórmulas II a
10 IVB con el anterior co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislar los cristales formados de esta manera. Los anteriores co-cristales adecuados incluyen a aquellos descritos en la WO 2004/078163. De esta manera la invención suministra además co-cristales que comprimen un compuesto de fórmula II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Como se utiliza aquí el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, preservativos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifungoso) agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, preservantes, fármacos, estabilizadores de fármaco, ligadores, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se había conocido para la persona experta el técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing
20 Company, 1990, pp. 1289- 1329). Exceptuando el hecho de que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que elicitará la respuesta biológica o media de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o el mejoramiento de un síntoma, del alivio de una condición, el progreso lento o demorado de una enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc.
25 En una realización no limitante el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra un sujeto, es efectiva para (1) al menos aliviar parcialmente, inhibir, evitar y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad o síntoma del mismo (i) mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, o (ii) asociada con aldosterona sintasa y/o actividad CYP11B1; o (iii) caracterizada por la actividad anormal de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o (2) reducir o inhibir la actividad de aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o (3) reducir o inhibir la expresión de aldosterona sintasa y/o CYP11B1. En otra
30 realización no limitante, el termino "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención, que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o a un material biológico no celular o a un medio, es efectivo para, al menos, reducir o inhibir parcialmente la actividad de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o al menos reducir o inhibir parcialmente la expresión de aldosterona sintasa y/o CYP11B1.
35

Como se utiliza aquí el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero, por ejemplo, primates (humano) vacas, ovejas, cabras, caballos, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

40 Como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad de línea base de una actividad biológica o proceso.

45 Como se utiliza aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de una enfermedad o trastorno se refiere a una realización, o mejoramiento de la enfermedad o trastorno (es decir, que hace más lenta, disminuye o reduce el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren aliviar a mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, físicamente, (por ejemplo estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo estabilización de un parámetro físico). O ambas. En aún otra realización "tratar",
50 "tratando" o "tratamiento" se refiere a evitar o retrasar el ataque o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de un tratamiento si tal sujeto se beneficiara biológicamente, medicamento o en calidad de vida de tal tratamiento.

55 Como se utiliza aquí, el término "un" "una" "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de la reivindicaciones) se debe considerar como que cubre tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente mediante el contexto.

Todos los métodos descritos aquí se pueden efectuar en orden adecuado a menos que se indique de otra manera aquí o que se contradiga claramente de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo "tal como") suministrado aquí pretende simplemente aclarar mejor la invención y no posee una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.

- 5 Los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármaco de los mismos.

Cuando ambos un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas de ión dipolar.

10 La presente invención también suministra profármacos de los compuestos de la presente invención que convierten *in vivo* a 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, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención luego de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y usos de los profármacos son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Ver *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad comparada con el correspondiente compuesto fármaco activo, que contiene uno o más grupos protectores y se convierte a una forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener toxicidad aceptablemente baja.

20 Los profármacos portadores son compuestos fármacos que contienen un grupo funcional de transporte, por ejemplo, que mejoran la toma y/o el suministro localizado de un sitio y sitios de acción. Deseablemente para tal profármaco portador, el enlace entre el grupo funcional del fármaco y el grupo funcional de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco y cualquier grupo funcional de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para los profármacos donde el grupo funcional de transporte pretende mejorar la toma, típicamente la liberación del grupo funcional de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un grupo funcional que suministre una vibración lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros grupos funcionales tales como, ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: liofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad disminuida o relaciones adversas y/o mejoran la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilia se puede incrementar mediante la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un grupo funcional lipófilo), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un grupo funcional, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

35 Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico padre, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de ciclo alquilo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de bencilo, alquilesteres inferiores mono o disustituidos tales como el omega-(amino, mono o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, el ∞ -(alcanoiloxi inferior, alcocarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, tal como el éster de pivaloiloximetil y los similares convencionalmente utilizados en la técnica. Además, las aminas que se han enmascarado como derivado de arilcarboniloximetil sustituidos que son divididos por estearasas *in vivo* que liberan el fármaco libre y formaldeído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aun, los fármacos que contienen el grupo NH ácido, tales como, imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. EP 039,051 (Sloan and Little) describe profármacos de ácido hidroxámico de base Mannich, sus preparaciones y uso.

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

Aspecto sintético general:

55 Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente de un producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención es designado un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra forma. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismo y sus reacciones de división se describen por ejemplo en los trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New

York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

5 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida *per se*. Por ejemplo, sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tales como, sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con un metal alcalino orgánico o compuestos de metal alcalinoterreo, tal como los correspondientes hidróxidos, carbonatos, o hidrogencarbonatos, tales como, hidróxido de sodio o potasio carbonato o hidrogencarbonato con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco a con una amina orgánica adecuada, las cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal se utiliza de manera preferible. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de anión adecuado. Las sales internas de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se puede formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como, las sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de ion.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres, los metales y sales de amoníaco se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

20 Mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de manera conocida *per se* en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, al particionarse entre mezclas solventes polifásicas, recristianización y/o separación cromatografía, por ejemplo gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase inversa y se pueden separar los racematos, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales se pueden conformar y/o purificar de acuerdo a los métodos estándares, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución (re-) cristalización y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y posteriormente.

30 Todos las etapas de proceso anteriormente mencionadas se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas *per se*, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia o, de manera acostumbrada, en la presencia de solventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación y neutralizantes, por ejemplo, intercambiables de ion, tales como, intercambiables de catión, por ejemplo, la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los reactivos a temperatura reducida normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100° C a aproximadamente 190° C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80° C aproximadamente 150° C, por ejemplo desde -80 a -60° C, a temperatura ambiente desde -20 a 40° C o temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica en un recipiente cerrado, donde se adecuan bajo presión, y/o en una atmosfera inerte, por ejemplo, bajo atmosferas de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de la reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, análogamente a los métodos descritos bajo "etapas de proceso adicional"

45 Los solventes de los cuales aquellos solventes que son adecuados para cualquier acción particular pueden ser seleccionados incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos del alquilo inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tal como metanol, etanol o 1-o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tal como, cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidina-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano e isopentano, metilciclohexano, o mezclas de aquellos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos.

55 Tales mezclas de solventes también se pueden utilizar en trabajos, por ejemplo, mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos, que incluyen subsales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Pueden estar presentes las diferentes formas cristalinas.

5 La invención se relaciona también con aquellas formas de los procesos en los cuales un compuesto obtenible, como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y las etapas de proceso restantes son llevadas a cabo, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención es producido bajo las condiciones de proceso y procesadas adicionalmente *in situ*.

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis organizados conocidos para una persona experta en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).-

15 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y al utilizar técnicas reconocidas en el arte. Todos los compuestos descritos aquí se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los esquemas 1 a 6.

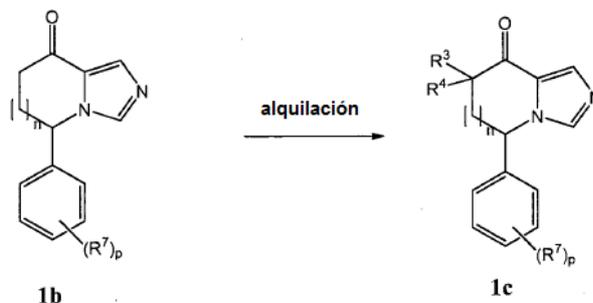
El esquema 1 ilustra la síntesis de intermedios de la Fórmula Ib.



Esquema 1

20 El Intermedio 1a se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007024945. El intermedio 1b se puede preparar a través de una oxidación del intermedio 1a utilizando cloruro de hierro (III) o con $Rh_2(cap)_4$ como el catalizador y utilizando un peróxido tal como hidroperóxido de tert-butilo o peróxido de hidrógeno como los oxidantes en una base tal como piridina.

El esquema 2 ilustra la síntesis de intermedios de la Fórmula 1c.

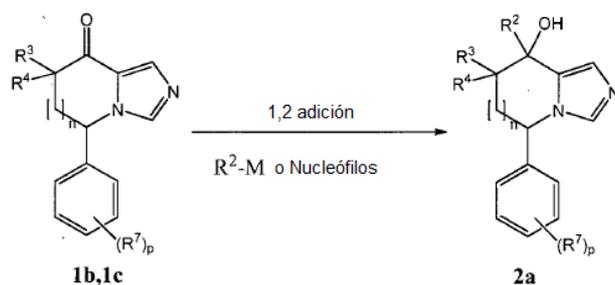


25

Esquema 2

30 Esta etapa involucra la introducción de R^3 y R^4 a través de una reacción de alquilación del intermedio 1 b. Esto se puede lograr al desprotonar el 1 b en un solvente aprótico tal como THF o DMF con una base adecuada tal como NaH o con tert-butoxido de potasio. Esto se sigue por la adición de agentes de alquilación tales como haluros de alquilo, diversos haluros de bencilo aromáticos, diversos haluros de alilo no sustituidos o sustituidos para proporcionar el producto de bis alquilación 1c.

El esquema 3 ilustra la síntesis de compuestos de la Fórmula II o III en donde uno de R^{13} es H.

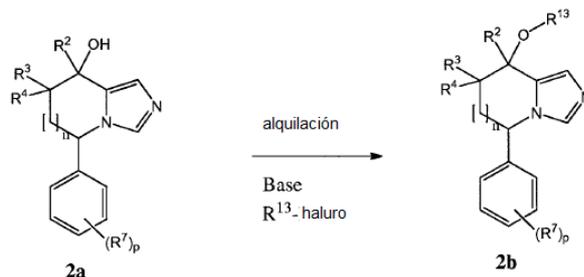


Esquema 3

5 Esta reacción involucra la introducción de diversos sustituyentes (R^2) sobre el intermedio cetona 1b o 1c a través de una reacción de adición 1,2 con un nucleófilo adecuado en un solvente aprótico tal como THF o éter de etilo para proporcionar productos de alcohol 2a. Los nucleófilos están disponibles comercialmente como en el caso de R^2 -M donde M son Mg y Zn (R^2 puede ser arilo no sustituido o sustituido, alquilo, alquenilo, arilo bicíclico). Alternativamente, R^2 -M se puede preparar a partir de haluros de arilo adecuados tales como un bromuro de arilo o un yoduro de arilo a través de un intercambio de halógeno metal utilizando reactivos tales como *i*PrMgBr, *n*BuLi, *sec*BuLi, o *tert*-BuLi en un solvente aprótico tal como THF o éter de etilo. Adicionalmente, los nucleófilos de heterocíclico, nucleófilos de alquinilo, y nucleófilos de aril-alquilo se pueden generar a través de desprotonación de los heteroaromáticos correspondientes, alquinos, o aril-alquilos con una base fuerte tal como LDA, *n*BuLi, o *sec*BuLi en un solvente aprótico tal como THF o éter de etilo.

10

El esquema 4 ilustra la síntesis de compuestos de la Fórmula II o III en donde R^{13} es alquilo C_{1-7} o alquenilo C_{2-7} .



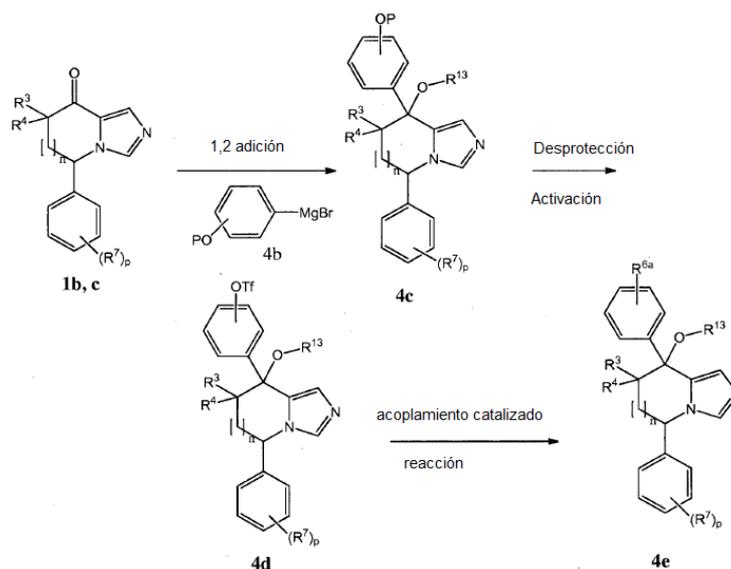
15

Esquema 4

El Intermedio 2b se puede preparar a través de un procedimiento de o-alkilación general por medio del tratamiento del intermedio 2a en un solvente aprótico tal como DMF o THF con una base adecuada tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio. El alcohol desprotonado resultante se puede alquilar con un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo, es decir yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de *n*-propilo o con un haluro alílico tal como bromuro de alilo o yoduro de alilo para proporcionar el producto de alquilación 2b.

20

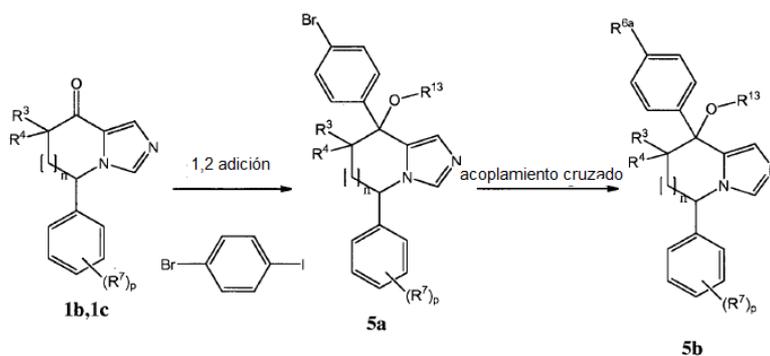
El esquema 5 ilustra la síntesis de compuestos de la Fórmula II o III en donde uno de R^{13} es H y R^2 es fenilo sustituido con un arilo o un heteroarilo.



Esquema 5

Los compuestos de la Fórmula III, IIIA o IIIB donde R^{13} es H, R^{6a} es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con R^9 se puede preparar a partir de una reacción de adición 1,2 de bromuro de arilo protegido con hidroxilo 4b (en donde P designa un grupo protector) al intermedio 1b o 1c en un solvente aprótico tal como THF o éter de etilo. Se puede retirar el grupo protector hidroxilo sobre el intermedio 4c con un ácido general tal como con HCl o TFA. Se puede transformar este alcohol libre resultante 4c en su intermedio de triflato 4d utilizando reactivos tales como Tf_2NPh y una base adecuada tal como TEA en un solvente aprótico tal como THF. Luego se puede utilizar este triflato de arilo intermedio en la reacción de acoplamiento de Stille utilizando el reactivo tributilestannanilo en un solvente tal como tolueno para proporcionar el compuesto 4e. Alternativamente, un acoplamiento de Suzuki de los ácidos borónicos de arilo con el intermedio de triflato 4d en presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd.dppf.CH_2Cl_2$, o con el catalizador de tetrakis paladio utilizando una base inorgánica tal como carbonato de sodio en agua, DME o con EtOH puede proporcionar un producto de acoplamiento 4e.

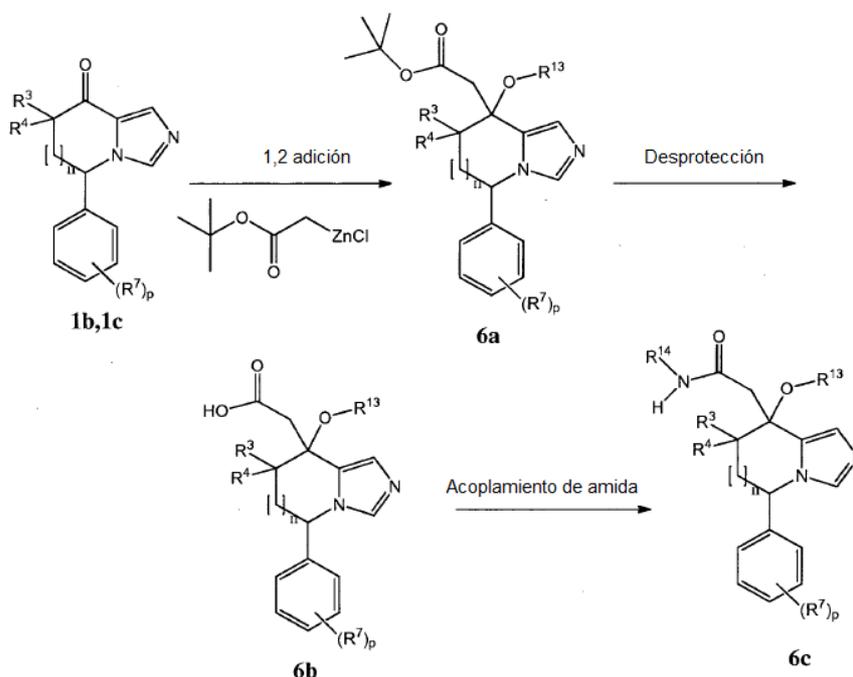
El Esquema 6 ilustra la síntesis de compuestos de la Fórmula II o III en la que R^{13} es H y R^2 es fenilo sustituido en la posición para con un arilo o un heteroarilo.



Esquema 6

La preparación de compuestos de Fórmula III, IIIA o IIIB se puede lograr a través de una reacción de acoplamiento cruzado de bromuro intermedio (5a). Se puede preparar el bromuro 5a a partir de una reacción de adición 1,2 del reactivo de Grignard generada por el intercambio de metal-halógeno de $iPrMgBr$ en THF (o en éter) con 1-bromo-4-yodobenceno, que adicionalmente genera el intermedio 1b o 1c. La reacción de adición 1,2 se puede realizar en un solvente anhidro tal como THF. Después de esta reacción de adición, una reacción de acoplamiento cruzado tal como una reacción de acoplamiento de Suzuki con ácidos aril borónicos en presencia de un catalizador tal como $Pd.dppf.CH_2Cl_2$, y una base inorgánica tal como carbonato de sodio, en DME y agua puede proporcionar el compuesto 5b.

El Esquema 7 ilustra la síntesis de compuestos de la Fórmula II o IV en donde R^2 es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{14}$ o $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{heterociclilo}$,



Esquema 7

5 en donde R^{14} es arilo, heteroarilo, heterociclilo.

La reacción de adición 1,2 de cloruro 2-tert-butoxi-2-oxoetil) de zinc (II) en una solución de THF a cetona intermedia (1 b o 1 c) puede proporcionar el producto de adición 6a. El éster de tert-butilo de 6a se puede dividir utilizando un ácido general tal como TFA o HCl en solventes tales como CH_2Cl_2 . El ácido carboxílico resultante (6b) se puede someter a condiciones de acoplamiento de amida utilizando una base general tal como TEA o DIPEA con reactivos de acoplamiento de amida tales como HATU o HOAt/EDCI en solventes tales como DMF y/o de CH_2Cl_2 con una amina adecuada para proporcionar el producto de acoplamiento de amida 6c. Las aminas utilizadas para la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, puede ser arilo aminas, y heteroarilo aminas. Los reactivos de acoplamiento utilizados pueden ser, pero no se limitan a incluir HATU o HOAt/EDCI.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y el resto de las etapas se lleva a cabo, con las cuales los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir uno en el otro de acuerdo a los métodos generalmente conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración, tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (incluyendo sin limitación capsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inerte convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguantes, así como también adyuvantes, tales como preservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y amortiguadores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o capsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyente, por ejemplo, lactosa, destroza, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para las tabletas también.

c) Ligadores, por ejemplo, aluminio silicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

5 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes

Las tabletas pueden ser recubiertas con película o recubiertas entéricas de acuerdo a los métodos conocidos en el arte.

10 Las composiciones adecuadas para administración oral, incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, pastillas, sus funciones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsión capsulas duras o suaves, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo a cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes con el fin de suministrar preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborisables. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo con los excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas reconocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera suministrar una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede utilizar un material para retraso en el tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril distearato. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como capsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido e inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como capsulas de gelatina suave en donde los ingredientes activos se mezclan con agua o en un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios son ventajosamente preparados de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o endulzantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, ellos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo a mezclas convencionales, métodos de granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75% o contienen aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

35 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluye una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de una banda que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la tasa para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

45 Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos incluye soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formaciones para aspersión, por ejemplo, para suministro para aerosol y similares. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular adecuados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas para sol, lociones, pulverizadas y similares. Ellos son así particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo la cosmética, bien conocidas en la técnica. Tales pueden incluir solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, amortiguadores y preservantes.

50 Como se utiliza aquí una aplicación tópica también puede corresponder a una inhalación o una aplicación intranasal. Ellos pueden ser convenientemente suministrados en la forma de un polvo seco (sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípido) de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverizado de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención suministra además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, en razón a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

5 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosis de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que ellos se pueden incluir en kits de formulaciones adecuadas. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no están limitados a, hojuelas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, 10 frascos), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

La invención suministra además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores" incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores de pH o amortiguadores de sales, etc.

15 Los compuestos de las fórmulas II a IVB en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exige propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, aldosterona sintasa y/o propiedades moduladoras del CYP11B1, por ejemplo, tal como se indicó en las pruebas *in vitro* e *in vivo* como se suministra en las siguientes secciones y se indican por lo tanto para terapia.

20 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, en particular, falla renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto de pos miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, formación creciente de colágeno, fibrosis y remodelación luego de hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción del baso receptor, dolores de cabeza por migraña, 25 falla cardíaca, tal como falla cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca súbita, fibrosis del miocardio y vascular, distensibilidad arterial afectada, lesiones necróticas del miocardio, daño vascular, infarto del miocardio, hipertrofia vascular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de 30 arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de cortisol, síndrome ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) del complejo Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el daño cognitivo después de estrés postraumático, el daño cognitivo después de ataque o exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

35 Así, como una realización adicional, la presente invención suministra el uso de un compuesto de las fórmulas II a IVB, en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que es mejorada mediante la inhibición de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente hipocalcemia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, fibrilación atrial, falla renal, en particular, falla renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto de 40 pos miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, formación creciente de colágeno, fibrosis y remodelación luego de hipertensión y disfunción endotelial, mas adecuadamente falla cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca o del miocardio, falla renal, hipertensión o arritmia ventricular.

45 La combinación farmacéutica con la combinación de la presente invención puede estar en dosis unitaria de aproximadamente 0.01-500 mg de los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg o aproximadamente 0.01-250 mg o aproximadamente 0.01-150 o aproximadamente 0.01-100 mg o aproximadamente 0.01-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de las especies del sujeto, el peso del cuerpo, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la seguridad del mismo que está siendo tratada. Un médico, 50 clínico o veterinario experto puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para evitar, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosis anteriormente citadas son demostrables *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos y 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, soluciones acuosas, e *in vivo* sea entéricamente, parenteralmente, ventajosamente de manera intravenosa, por ejemplo, como una 55 suspensión en una solución acuosa. La dosis *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de

administración, entre aproximadamente 0.0001-500 mg/kg, o entre aproximadamente 0.0001-100 mg/kg, o entre aproximadamente 0.0003-10 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* & *in vivo*.

5 La actividad de un compuesto con la presente invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* descritos adelante y/o mediante los siguientes métodos *in vitro* & *in vivo* bien descritos en la técnica. Ver Fieber, A et al. (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111:3087-3094. En particular, las actividades inhibitorias de la aldosterona sintasa *in vitro* se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

10 La línea celular NCI-H295R de carcinoma adrenocortical humano se obtuvo del American Type Culture Collection (Manassas, VA). Suplemento A con insulina/transferina/selenio (ITS) (100x) DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100x) y suero bovino fetal (FBS) se compraron en Invitrogen (Carlsbad, CA). Los glóbulos para el ensayo de proximidad de destello PVT anti ratón (SPA). Y las placas de 96-pozos NBS se obtuvieron del GE Health Sciences (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA). Platos con fondo plano de 96 pozos negros sólidos fueron comprados en Costar (Corning, E.Y). Aldosterona y angiotestina (Ang II) se compraron en Sigma (St. Louis, MO). D-[1,2,6,7-³H(N)] Aldosterona se adquirió de PerkinElmer (Boston, MA). Nu-suero fue un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

20 Para la medición *in vitro* de la actividad de aldosterona, se siembran células NCI-H295R de carcinoma adrenocortical humano en placas de 96 pozos NBS a una densidad de 25,000 células/pozo en 100 µl de medio de crecimiento que contiene DMEM/F12 suplementado con 10% FCS, 2.5% de Nu-suero 1µ ITS/ml, y 1x antibiótico/antimicótico. El medio se cambia después de cultivar durante 3 días a 37° C bajo una atmosfera de 5% CO₂/95% aire. Al siguiente día, las células son enjuagadas con 100 µl de solución salina amortiguada fosfatada (PBS) e incubada con 100 µl de medio de tratamiento que contiene 1µM de Ang II y un compuesto a diferentes concentraciones en pozos cuadruplicados a 37° C durante 24 horas. Al final de la incubación, se retiran 50 µl del medio de cada pozo para medición de producción de aldosterona mediante SPA utilizando anticuerpos monoclonados de anti-aldosterona de ratón.

30 La medición de la actividad de aldosterona también se puede efectuar utilizando un formato de placa de 96 pozos. Cada muestra de prueba se incuba con 0.02 µCi de D-[1,2,6,7-³H(N)] aldosterona y 0.3 µg de anticuerpo de anti-aldosterona en PBS que contiene 0.1% de Triton X-100, 0.1% de albumina de suero bobino y 12% de glicerol en un volumen total de 200 µl a una temperatura ambiente durante 1 hora. Los glóbulos PVT SPA antirratón (50 µl) son entonces agregados a cada pozo encubados durante toda la noche a temperatura ambiente antes de contar en un contador de placa Microbeta. La cantidad de aldosterona en cada muestra se calcula al comparar con una curva estándar generada utilizando cantidades conocidas de la hormona.

Las actividades inhibitorias *in vitro* del CYP11B1 se pueden determinar mediante el siguiente ensayo.

35 La línea celular NCI-H295R fue originalmente aislada del carcinoma adrenocortical y se ha caracterizado en la literatura a través de secreción estimulable de hormonas esteroides y la presencia de enzimas esenciales para esteroidogenesis. Así, las células NCI-H295R tienen CYP11B1 (esteroide 11β-hidrolasa). Las células muestran la propiedad fisiológica de las células adrenocorticales fetales humanas no diferenciadas zonalmente las cuales, sin embargo, tienen la capacidad de producir las hormonas esteroides que se forman en las tres zonas fenotípicamente distinguibles en el córtex adrenal del adulto.

40 Las células NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) crecen en un medio F-12 Eagle-Ham modificado de Dulbecos (DME/F12), que se ha suplementado con suero SF Ulroser Serum (Soprachem, Cergy-Saint- Christophe, Francia), insulina, transferina, selenita (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, USA) y recipientes de cultivo de células y antibióticos en recipientes de cultivo de 75 cm² a 37° C y en una atmosfera de dióxido de carbono aire 95%-carbono 5%. Las células son posteriormente transferidas para formación de colonia en un recipiente de incubación de 24 pozos. Ellos se cultivan allí en un medio DME/F12, el cual es ahora suplementado con 0.1% de suero bobino en lugar de Ultroser SF durante 24 horas. El experimento se inicia al cultivar las células en un medio DME/F12 que se suplementa con 0.1% de albumina de suero de bovino y compuesto de prueba, en el proceso de ausencia de estimulantes de célula, durante 72 horas. La sustancia de prueba se agrega en un rango de concentración de 0.2 nanomolar a 20 minimolar. Los estimulantes celulares que se pueden utilizar son angiotensina 11 (1 D o 100 nanomolar), guiones de potasio (16 milimolar), foscolin (10 micromolar) o una combinación de los dos estimulantes.

55 La excreción de aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/estrone en el medio de cultivo se puede detectar y cuantificar mediante anti cuerpos monoclonales específicos comercialmente disponibles en radioinmuno ensayos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La inhibición de la liberación de ciertos esteroides se puede utilizar como una medida de la respectiva inhibición de enzima mediante la inhibición grafica que se caracteriza mediante un IC50.

5 Los valores de IC50 para los compuestos de prueba activos se establecen mediante un simple análisis de regresión lineal con el fin de construir las gráficas de inhibición sin datos ponderados. La grafica de inhibición de calcula al ajustar la función logística de 4-parámetros a los puntos de datos brutos utilizando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4-parámetros se calcula como sigue: $Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b)) + a$, donde a= nivel de datos mínimo, b=gradiente $I_c=ICED$, d=nivel de datos máximo, x= concentración de inhibidor.

10 La actividad de inhibición de la producción de aldosterona también se puede expresar en inhibición porcentual (% de inhibición) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1µM) que es el nivel de aldosterona cuando la célula se trata con la concentración dada de un compuesto de esta invención (por ejemplo, concentración de 1µM) versus la excreción de androsterona cuando la célula está libre del compuesto de la invención:

$$\% \text{ de inhibición de la producción de aldosterona} = [(X-Y)/Y] \times 100$$

15 En donde X es el nivel de aldosterona cuando la célula se trata con un compuesto de acuerdo a una de cualquiera de las fórmulas II a IVB; y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; Y es el nivel de aldosterona cuando la célula está libre del compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmula II a IVB o la sal farmacéuticamente aceptable del miso

20 La actividad de inhibición de la producción de CYP11B1 también se puede expresar en inhibición porcentual (por ejemplo % de inhibición 1µM) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1µM) que es el nivel del cortisol cuando la célula se trata con una concentración dada de un compuesto de la invención (por ejemplo, concentración de 1µM) versus la excreción de cortisol cuando la célula está libre del compuesto de la invención.

$$\% \text{ de inhibición de producción de cortisol} = [(Y'-X')/Y'] \times 100$$

En donde X' es el nivel de cortisol cuando la célula se trata con un compuesto de fórmulas II a IVB; y Y' es el nivel de cortisol cuando la célula está libre del compuesto de Fórmula II a IVB.

25 Utilizando los ensayos de prueba para medir CYP11B1 (cortisol) y CYP11B2 (aldosterona), como se describió anteriormente, los compuestos de la invención exhibieron eficacia inhibitoria como se muestra en la Tabla 1, suministrada abajo.

Tabla 1 actividad inhibitoria de los compuestos

Ejemplos	Aldosterona celular IC ₅₀ (nM)	Cortisol celular IC ₅₀ (nM)
1-1	11	472
1-2	27	84
1-4	5	480
1-12	2	6
1-13	34	103
1-16	2	143
1-17	1	14
1-30	25	522
1-32	6	645
1-41	72	135

(continuación)

Ejemplos	Aldosterona celular IC ₅₀ (nM)	Cortisol celular IC ₅₀ (nM)
1-50	7	1795
1-53	42	220
2-10	6	338
3-14	64	10170
4-15	72	8780

5 El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después, de uno o más de otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar separadamente, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

10 En una modalidad, la invención suministra un producto que comprende un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos uno u otro agente terapéutico tal como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1. Los productos suministrados como una preparación combinada incluyen una preparación que comprende un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y otro u otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica o el compuesto de
15 acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y otro u otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo la forma de un kit.

En una realización, la invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB y otro u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente.

20 En una realización, la invención suministra un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo a una de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o paquete de hoja dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque de ampollas, tal como, se utiliza típicamente al empacar tabletas, capsulas y similares.

25 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosis, por ejemplo, oral y parenteral para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosis, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente indicaciones para administración.

30 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se puede elaborar y/o formular mediante por los mismo o diferentes fabricantes. Más aun, el compuesto de la invención y el otro terapéutico pueden ser llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía de un médico) poco antes de la administración; (iii)
35 en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con esto, la invención suministra el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también suministra el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el medicamento se
40 administra con un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada

por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también suministra otro agente terapéutico para el uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la
 5 administración con un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico.
 10 La invención también suministra otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también suministra el uso de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad condición mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también suministra el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por aldosterona sintasa y/o sintasa y/o CYP11B1, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 15

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un inhibidor de endopeptidasa enzima/ gas neutro que convierte angiotensina doble (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un minic con ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador receptor de androsterona, un bloqueador receptor de endotelina, un inhibidor de CETP.
 20
 25

En aún otra realización, la invención corresponde, al menos en parte, a métodos en donde el contexto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o un compuesto de otra manera descrito aquí) se administra en combinación con un segundo agente.

El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las fórmulas II a IVB o un compuesto de una manera descrito aquí) con el segundo agente o tratamiento, administración del compuesto de la invención primero, seguido por el segundo o el tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento primero, seguido por el compuesto de la invención.
 30

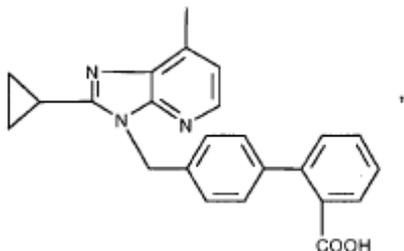
El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, evitar o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito aquí, por ejemplo, un trastorno asociado con aldosterona sintasa, tal como, por ejemplo, hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, en particular, falla renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto post-miocardio, enfermedad coronaria del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión y a la disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebro
 35 basculares, enfermedades basculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción del baso receptor, dolores de cabeza por migraña, falla cardiaca tal como falla cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardiaca súbita, fibrosis del miocardio y bascular, distensibilidad arterial afectada, lesiones necróticas del miocardio, daño bascular, infarto del
 40 miocardio, hipertrofia bascular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardiacas, hipertrofia de la pared bascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de arterias coronarias. Adicionalmente, el segundo agente puede ser cualquier agente de beneficio para el paciente cuando se administran combinación con la administración de un compuesto de la invención.
 45

Ejemplos de los segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A reductasa, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima que se convierte a angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio (CCB) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina doble/endopeptidasa (ACE/NEP), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, mímicos de ApoA-1, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores del receptor de androsterona, bloqueadores del receptor de endotelina he inhibidores CETP.
 50

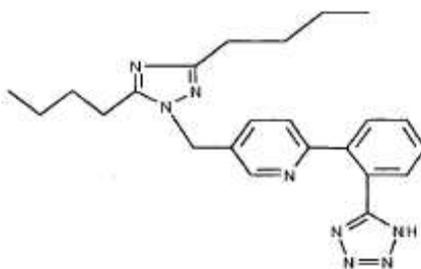
Un antagonista receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente efectivo que se une al subtipo del receptor AT₁-del receptor de angiotensina II pero no da como resultado
 55

la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para tratar falla cardiaca congestiva.

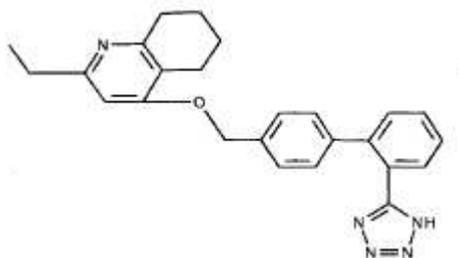
- 5 La clase de los antagonistas del receptor AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, los esencialmente preferidos son aquellos no-peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, desartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



- 10 el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas receptores AT₁ preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, más preferiblemente es el valsartán o las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

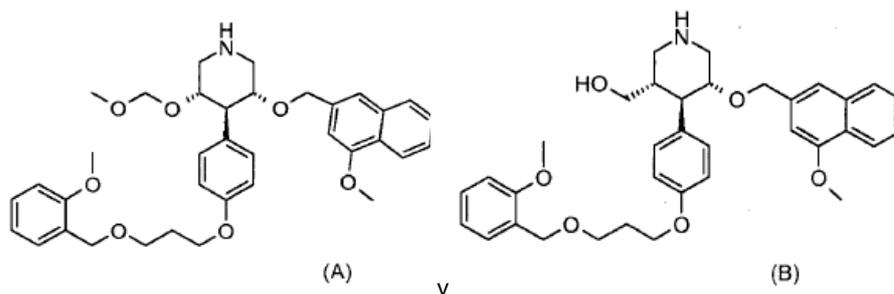
- 15 El término "inhibidor de HMG-Co-A reductasa" (también denominado inhibidores de la reductasa beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A) incluye agentes activos que se pueden usar para disminuir los niveles de lípido incluyendo colesterol en la sangre. Ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 El término "inhibidor-ACE" (también denominado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I a angiotensina II. Tales compuestos se pueden utilizar para la regulación de la presión sanguínea y para el tratamiento de falla cardiaca congestiva. Ejemplos incluyen alacepril, benasepril, benaseprilat, captopril, ceronapril, cilasapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25

El término “noqueador del canal de calcio” (CCB) incluye dihidropiridinas (DHP) y no-DHP (por ejemplo, los CCB del tipo diltiazem o del tipo verapamilo). Ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante no-DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarisina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamilo, o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los CCBs se pueden utilizar como anti-hipertensivos, anti-angina pectoris, o fármacos antiarrítmicos.

El término “inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina doble/endopetidasa neutra (ACE/NEP)” incluye omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término “antagonistas de endotelina” incluye bosentan (cf. EP 526708 A), tesosentan (cf. WO 96/19459), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término “inhibidor de renina” incluye ditekiren (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[[2-piridinilmeil) amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakiren (nombre químico: [R-(R*, S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteínaamida); Aliskiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zankiren (nombre químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil) sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), o, sales de clorhidrato de los mismos o, SPP630, SPP635 y SPP800 según se desarrolla por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de la Fórmula (A) y (B):



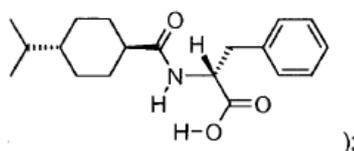
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término “aliskiren”, si no se define específicamente, se entiende como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, más preferiblemente una sal de un hemifumarato.

El término “diurético” incluye derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clortalidon).

El término “imitador de ApoA-I mimic” incluye péptidos D4F (por ejemplo, la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

El término “agente anti-diabético” incluye mejoradores de secreción de insulina que promueve la secreción de insulina a partir de las células β . Ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, metformin), sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metaniilurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tolilciclamicida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la Fórmula



repaglinida de ácido [(S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzoico] (cf. EP 589874, EP 147850 A2, en particular el Ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A1); dihidrato (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolincarboxil)-propionato de calcio (por ejemplo, mitiglinida (cf. EP 507534)); y glimepirida (cf. EP 31058). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de DPP-IV, GLP-1 y agonistas GLP-1.

- 5 El DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, el DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un importante estimulador de la secreción pancreática de insulina y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

10 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV en cada caso se describen genéricamente y específicamente por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, el documento WO 00/34241 y WO 95/15309. Se prefieren aquellos compuestos que se describen específicamente en el Ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241, respectivamente.

El GLP-1 es una proteína insulínica que se describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 y en la Patente Estadounidense 5,705,483.

15 El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1 (7-36)NH₂ que se describen en particular en los documentos US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Los ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), en el que se desplaza la funcionalidad amida de terminal carboxi del compuesto de Arg36 con Gly en la posición 37 de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma que incluyen GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se da preferencia especial al agonista de GLP análogo exendin-4, se describen por Greig et al. en *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

También incluidos en la definición de "agente anti-diabético" están mejoradores sensibles a insulina que restauran al sensibilidad deteriorada para reducir la resistencia a insulina y posteriormente mejorar la sensibilidad a insulina. Ejemplos incluyen derivados de tiazolidinadiona hipoglicémica por ejemplo, glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirano-6-il) metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (cigliitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)]bencil]-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi)etoxi] bencil]-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[[4-(1-fenil-1-ciclopropanecarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidina-2,4-diona, 5-[[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil) tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-2-il)metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil] tiazolidina-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilbencil)benzamida (KRP297)).

Además los agentes antidiabéticos incluyen, moduladores de la celda de señalización de insulina, como inhibidores de las proteínas tirosinas fosfatasas (PTPasas), compuestos miméticos de moléculas no pequeñas antidiabéticas e inhibidores de glutamina-fructuosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen la producción de glucosa apática desregulada como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructuosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), inhibidores de glicogen fosforilasa (GP), antagonistas del receptor glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK); inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor retinoide X (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas desacoplantes (UCPs); agonistas de PPARγ gama del tipo no-glitazona; agonistas PPARα/PPARγ doble; compuestos que contienen vanadio antidiabético; hormonas de la incretina, como péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y antagonistas GLP-1; antagonistas del receptor de imidasolina de célula beta; miglitol; antagonistas adrenérgicos α₂; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 El término "agente reductor de obesidad" incluye inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistat) y supresores del apetito (por ejemplo, subutramina y fentermina).

El término "bloqueador del receptor de aldosterona" incluye espironolactona y eplerenona.

El término "bloqueador del receptor de endotelina" incluye bosentan.

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesterol ester (CETP) de varios colesterol esteres y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición CETP es fácilmente determinada por aquellos expertos en la técnica de acuerdo a ensayos estándares (por ejemplo patente U.S. No. 6,140,343). Ejemplos incluyen compuestos descritos en la patente U.S. No. 6,140,343 y en la patente U. S. No. 6,197,786 (por ejemplo, éster de etilo de ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil- amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoline-1-carboxílico (torcetrapib); los compuestos descritos en la patente U.S. No. 6,723,752 (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); los compuestos descritos en la solicitud de patente U.S. Serie. No. 10/807,838; los derivados de polipeptido descritos en la patente U.S. No. 5,512,548; derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol éster descritos en J. Antibiot., 49(8): 815- 816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores CETP también incluyen aquellos descritos en la WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

En una realización, la invención suministra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención suministra una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados del inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, un antagonista receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE) un bloqueador del canal de calcio (CCB), un inhibidor de la enzima convertidora angiotensina doble/endopetidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimico de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de receptor aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, o un inhibidor CETP.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable para uso inmodulando aldosterona sintasa y/o actividad CYP11B1 en un sujeto.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de un trastorno o de enfermedad en un sujeto mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de un trastorno o de enfermedad en un sujeto mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, en particular, falla renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto post-miocardio, enfermedad coronaria del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión y a la disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebro basculares, enfermedades basculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción del baro receptor, dolores de cabeza por migraña, falla cardíaca tal como falla cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca súbita, fibrosis del miocardio y bascular, distensibilidad arterial afectada, lesiones necróticas del miocardio, daño bascular, infarto del miocardio, hipertrofia bascular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared bascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de cortisol, síndrome ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) del complejo Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el daño cognitivo después de ataque o exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol

Así, como una realización adicional, la presente invención suministra un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente hipocalcemia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, fibrilación atrial, falla renal, en particular, falla renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto de pos miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, formación creciente de colágeno, fibrosis y remodelación luego de hipertensión y disfunción endotelial, mas adecuadamente falla cardíaca congestiva, fibrosis y remodelación luego de hipertensión y disfunción endotelial, mas adecuadamente falla cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca o del miocardio, falla renal, hipertensión o arritmia ventricular.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo a la definición de las formulas II a IVB, para uso como un medicamento.

En una realización, la invención suministra un compuesto de acuerdo a la definición de las formulas II a IVB, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad de un sujeto mediada por aldosterona sintasa y/o CYP11B1.

5 En una realización, la invención suministra el uso de un compuesto de acuerdo a la definición de las formulas II a IVB, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizada por una actividad de aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en donde tal trastorno o enfermedad es en particular seleccionada de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, en particular, falla renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto post-miocardio, enfermedad coronaria del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión y a la disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebro vasculares, enfermedades basculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción del baro receptor, dolores de cabeza por migraña, falla cardiaca tal como falla cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardiaca diastólica, llenado diastólico afectado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardiaca súbita, fibrosis del miocardio y bascular, distensibilidad arterial afectada, lesiones necróticas del miocardio, daño bascular, infarto del miocardio, hipertrofia bascular izquierda, fracción de eyección disminuida, lesiones cardiacas, hipertrofia de la pared bascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de cortisol, síndrome ACTH ectópico, el cambio en la masa adrenocortical, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) del complejo Carney (CNC), anorexia nerviosa, envenenamiento alcohólico crónico, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el daño cognitivo después de ataque o exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

25 Así, como una realización adicional, la presente invención suministra un compuesto de acuerdo una cualquiera de las formulas II a IVB o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de la aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente hipocalcemia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, fibrilación atrial, falla renal, en particular, falla renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto de pos miocardio, enfermedad cardiaca coronaria, formación creciente de colágeno, fibrosis, tal como fibrosis tal como fibrosis cardiaca o miocárdica y remodelación luego de hipertensión y disfunción endotelial, mas adecuadamente falla cardiaca congestiva, fibrosis cardiaca o del miocardio, falla renal, hipertensión o arritmia ventricular.

Ejemplificación de la Invención:

Abreviaturas Comunes:

35 Abreviaturas

Ac: Acetilo

Atm: atmósfera

Ac: acuoso

br: amplio

40 Bn: bencilo

Boc: tert-butoxicarbonilo

d, dd: doblete, doblete de dobletes

DAD: detector de matriz de diodos

DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre

45 DCE: dicloroetano

- DCM: diclorometano
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- 5 DMSO: sulfóxido de dimetilo
- Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
- EDCI : clorhidrato de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- Et: etilo
- EtOH : alcohol etílico
- 10 EtOAc: acetato de etilo
- HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniumhexafluorofosfato
- Hr(s): hora (s)
- HCl: ácido clorhídrico
- HPLC: cromatografía líquida a alta presión
- 15 HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- iPr: isopropilo
- iPrMgBr: bromuro de isopropil magnesio
- IR: infrarrojo
- L: litro
- 20 LC: cromatografía líquida
- LCMS: cromatografía líquida espectrometría de masa
- LCMS-RT: tiempo de retención de cromatografía líquida y espectrometría de masa
- LDA: diisopropilamida de litio
- m: multiplete
- 25 M: molar
- Me: metilo
- MeOH: alcohol metílico
- MeCN: acetonitrilo
- mg: miligramo
- 30 min: minuto(s)

mmol: milimol(s)

mol: mole(s)

MS: espectrometría de masa

Ms: mesilo

5 RMN: resonancia magnética nuclear

Pd: paladio

Pd/C: paladio sobre carbono

Ph: fenilo

ppm: partes por millón

10 PS: polímero soportado

Rh₂(cap₄): dímero de caprolactona de rodio (II)

RP: fase inversa

RPHPLC: cromatografía líquida de alta presión de fase inversa

s: singulete

15 s-BuLi: sec-butillitio

sat: saturado

t: triplete

t-BuLi: tert-butillitio

Tf: sulfonato de trifluorometano

20 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

TLC: cromatografía de capa fina

tBu: tert-butilo

25 tBu: peróxido de hidrógeno tert-butilo

μL, mL y L: microlitro, mililitro y litro

UV: ultravioleta

EJEMPLOS

30 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones y concentraciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma

mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

- 5 Todos los materiales de partida, construcción de elementos fundamentales, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona medianamente versada en la técnica ((Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Adicionalmente, se pueden producir los compuestos de la presente invención por métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona medianamente versada en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Las condiciones para medir tiempos de retención son como sigue:

- 10 Condición LCMS analítica A:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 cm x 33 mm x 3.0 mm; Índice de flujo: 2 mL/min; Fase móvil: MeCN (NH₄+HCOO- 5 mM) /agua; Gradiente: gradiente lineal desde 10 hasta 90% de MeCN en 2 min; Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición LCMS analítica B:

- 15 Columna: INERTSIL C18, 3 cm x 33 mm x 3.0 mm; Índice de flujo: 2 mL/min; Fase móvil: MeCN (NH₄+HCOO- 5 mM)/agua; Gradiente: gradiente lineal desde 25 hasta 90% de MeCN en 2 min; Detección: DAD-UV a 200-400 nm.

Condición LCMS analítica C:

Columna Waters Acquity UPLC, tiempo de serie: 6.00 min, columna Acquity 2.1 x 50 mm HSS T3 1.8m. Solvente A: agua + acetato de amonio 3 mM + 0.05% de ácido fórmico (desde 98% hasta 2%), Solvente B: acetonitrilo + 0.04 % de ácido fórmico (desde 2% hasta 98%). Detección: DAD-UV a 200-400 nm.

- 20 Condición LCMS analítica D:

Columna Waters XBridge C18 3 cm x 30 mm, 2.5 mm, tiempo de serie: 3 min, Solvente A: agua + 5% de MeCN + 0.5%-1% de ácido fórmico (desde 99% hasta 5%), Solvente B: MeCN + 0.5%-1% de ácido fórmico (desde 1% hasta 95%). Detección: DAD-UV a 200-400 nm.

Condición LCMS analítica E:

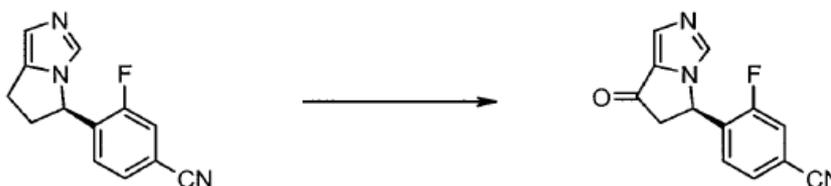
- 25 Columna: INERTSIL C18, 3 cm x 33 mm x 3.0 mm; Índice de flujo: 2 mL/min; 0.1% de ácido fórmico/agua; Gradiente: gradiente lineal desde 2 hasta 90% de MeCN en 2 min; Detección: DAD-UV a 200-400 nm.

- 30 Se determina la estereoquímica relativa utilizando un experimento de Efecto Nuclear Overhauser (NOE). Bajo las condiciones de reacción, no se espera racemización del estereocentro que lleva el grupo 2-fluoro-4-ciano-fenilo. Por lo tanto, se puede asignar la estereoquímica absoluta con base en la estereoquímica relativa y la estereoquímica del centro que lleva el grupo 2-fluoro -4-ciano-fenilo.

La estereoquímica de cada enantiómero también se verifica utilizando el siguiente experimento: adición 1,2 de yoduro de (4- bromofenil) magnesio en 4- (6,7-dihidro-5H-pirrol [1,2-c] imidazol -5-il)-3- fluorobenzonitrilo racémico proporciona mezclas de los cuatro posibles estereoisómeros de adición 1,2.

- 35 Cada estereoisómero se caracteriza por RMN ¹H y coincide con los diastereómeros mayores y menores aislados obtenidos a partir de la reacción de adición 1,2 utilizando el intermedio 1-1 a quiralmente puro, así como los mayores y menores diastereómeros obtenidos a partir de la reacción de adición 1, 2 utilizando el intermedio 1-1b quiralmente puro (que es el enantiómero de 1-1 a).

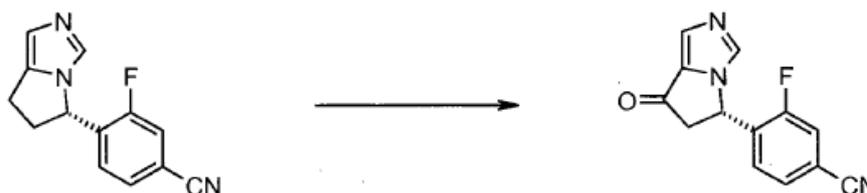
Intermedio 1-1a: 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo



Para la preparación de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il-3-fluoro- benzonitrilo: véase el documento WO 2007024945, CAS # 928134-65-0.

5 En un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con condensador de agua se agrega 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il-3-fluoro- benzonitrilo. A este crudo se agrega piridina (48.5 ml) seguida por cloruro de hierro (III) (0.32 g, 1.96 mmol). A este crudo se agrega hidroperóxido de tert-butilo (16.3 mL, 117 mmol). El crudo se somete a reflujo y se agita durante 5 hrs. El crudo se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de arena, celita, y se concentra el filtrado. El residuo se purifica a través de cromatografía de columna utilizando CH₂Cl₂ a 10% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂ para dar 2.44 g del compuesto del título. MS 242.1 (M+1); condición LCMS B, tiempo de retención 1.04 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09 (dd, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 6.00 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H).

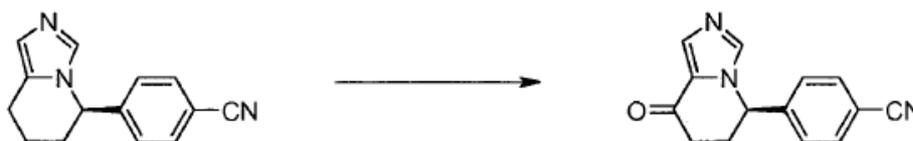
Intermedio 1-b: 3-fluoro-4-((S)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo(1,2-c) imidazol-5-il)- benzonitrilo



Para la preparación de of 4-(S)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il-3-fluoro- benzonitrilo: véase el documento WO 2007024945, CAS #928134-66-1.

15 A un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un condensador de agua se agrega (S)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3- fluorobenzonitrilo (6.0 g, 26.3 mmol) y piridina (32.6 mL). A la solución se agrega cloruro de hierro (III) (0.21 g, 1.32 mmol e hidroperóxido de tert-butilo (10.9 mL, 79 mmol). La reacción se calienta a reflujo y se agita durante 5 horas. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se filtra a través de celita. El filtrado recolectado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC (XBridge, C8 H₂O (0.1% NH₄OH) /CH₃CN) para dar 1.5 g del compuesto del título. MS (m+1) = 242.1; condición LCMS B, tiempo de retención = 0.97 min; RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.12 (dd,1 H), 3.80 (dd, 1 H), 6.04 (dd, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.61 s, 1 H, 7.72 s, 1 H.

Intermedio 1-1c: (R)-4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo



25 Para la preparación de sal de HCl de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il-3-fluoro- benzonitrilo: véase Menard, J.; Gonzalez, M-F.; Guyene, T-T.; Bissery, A.; Journal of Hypertension, 2006, 24, 1147-1155.

30 A un matraz de fondo redondo se agrega Rh₂(cap)₄ (80 mg, 0.09 mmol), NaHCO₃ (38 mg, 0.45 mmol) y (R)- 4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo, CAS #102676-87-9, (200 mg, 0.99 mmol). A este crudo se agrega DCE (10 mL). A este crudo se agrega hidroperóxido de tert-butilo anhidro (1.5 mL, 9.0 mmol). El crudo se agita a 40° C durante toda la noche. El crudo se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celita, y se concentra el filtrado. El residuo se purifica a través de cromatografía de columna utilizando un gradiente, CH₂Cl₂ a 10% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂ para dar 0.12 g del compuesto del título. MS 238.0 (M+H), condición LCMS B, tiempo de retención 0.50 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.23 - 2.51 (m, 2 H), 2.51 - 2.65 (m, 2 H), 5.40 - 5.57 (m, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.65 (d, 2 H), 7.88 (s, 1 H).

35 Condición general A para adición 1,2:

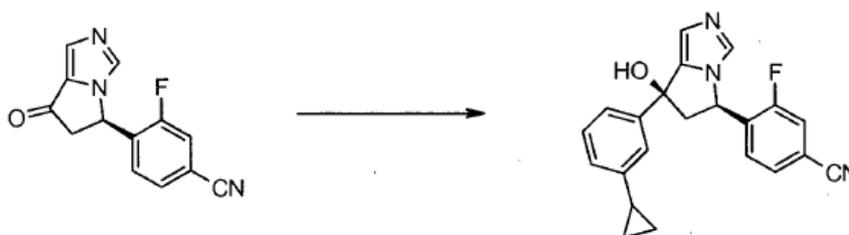
Ejemplo 1-1: 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-vinil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo



5 A una solución agitada de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (0.6 g, 2.5 mmol), en THF (20 mL) enfriado en un baño de acetona con hielo seco bajo nitrógeno se agrega a través de jeringa una solución de bromuro de vinil magnesio (0.7 M) en THF (4.3 mL, 3.0 mmol). El crudo se calienta a temperatura ambiente en 3 hrs. El crudo se detiene con NH_4Cl ac. El crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación utilizando 5% de $(\text{NH}_3$ 2M en MeOH)/ CH_2Cl_2 dos veces seguida por purificación utilizando RPHPLC que utiliza 10% a 40% de MeCN/ H_2O para dar 142 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 270.2 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 0.99 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 2.56 (br. s., 1 H), 2.68 (dd, 1 H), 3.22 (dd, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 5.41 (d, 1 H), 5.59 - 5.73 (m, 1 H), 6.10 (dd, 1 H), 6.91 (br. s., 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.39 (br. s., 1 H).

Condición general B para adición 1,2:

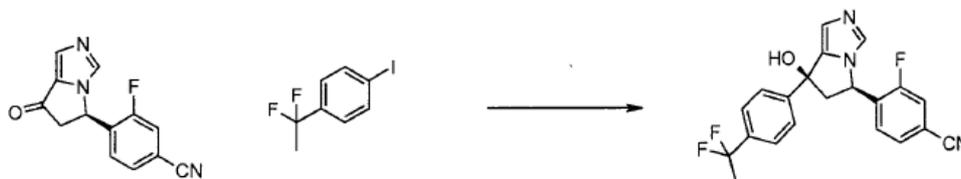
Ejemplo 1-2: 4-((5R,7S)-7-(3-ciclopropilfenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo



15 A una solución de 1-bromo-3-ciclopropil- benceno (0.018 ml, 0.124 mmol) en THF (0.2 ml) enfriado a -78°C se agrega una solución de t-BuLi 1.6 M (0.155 ml, 0.249 mmol). El crudo se agita a -78°C durante 2 hrs. A esta solución se agrega una solución de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (20 mg, 0.083 mmol) en THF (0.2 ml). El crudo se agita a -78°C durante 1 hr, luego a 0°C durante 1 hr y temperatura ambiente durante 1 hr. Esta reacción se detiene con agua y se extrae el ac. con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación utilizando 10% de $(\text{NH}_3$ 2M en MeOH)/ CH_2Cl_2 . El producto del título (4 mg) se aísla como el diastereómero principal. MS 360.1 (M+H); condición LCMS B, tiempo de retención 1.16 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.52 - 0.65 (m, 2 H), 0.85 - 0.95 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 1 H), 2.57 (br. s., 1 H), 2.92 (d, 1 H), 3.30 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.96 (ddd, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.42 - 7.53 (m, 1 H).

25 Condición general C para adición 1,2:

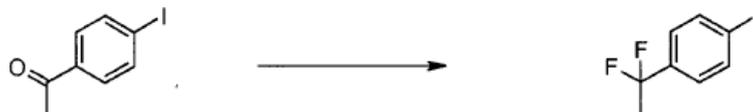
Ejemplo 1-3 4-((5R,7S)-7-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)- 3-fluorobenzonitrilo



30 A una solución de 1-(1,1-difluoro-etil)-4-yodo- benceno, (167 mg, 0.62 mmol) en THF (2 mL) enfriado a -40°C se agrega una solución 2 M de i-PrMgCl en THF (0.42 mL, 0.83 mmol) en forma de gotas. El crudo se agita a -40°C durante 1 hr. Se agrega 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (125 mg, 0.52 mmol) en THF (2 mL). El crudo se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 hrs. El crudo se detiene con NH_4Cl ac. El crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación dos veces utilizando NH_3 2M en MeOH/ CH_2Cl_2 para dar 37 mgs del producto del título. MS 384.3 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención

1.31 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.83 (t, 3 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.24 (dd, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H).

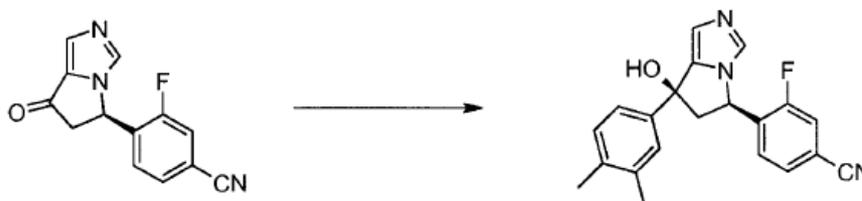
Intermedio 1-3a: 1-(1,1-Difluoro-etil)-4-yodo- benceno



- 5 A una solución de 1-(4-yodo-fenil)- etanona (2 g, 8.13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) en un frasco para microondas con barra de agitación se agrega trifluoruro de bis(2-metoxietil) aminosulfuro (1.98 g, 8.94 mmol) a temperatura ambiente. 0.1 ml de EtOH se agrega a la mezcla de reacción y la reacción se agita sellada a 85° C durante toda la noche. Esta solución se vierte lentamente en NaHCO₃ saturado (10%)/CH₂Cl₂ enfriado en un baño de hielo. El crudo se extrae con CH₂Cl₂ 3X. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El
- 10 crudo se purifica a través de cromatografía de columna utilizando heptano a 10% de EtOAc/heptano para dar el producto del título. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82 (t, 3 H), 7.17 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H).

Condición general D para adición 1,2:

Ejemplo 1-4: 4-((5R,7S)-7-(3,4-dimetilfenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3- fluorobenzonitrilo



- 15 A una solución de 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (77 mg, 0.42 mmol) en THF (1 mL) a -78° C se agrega una solución de s-BuLi 1.4 M en ciclohexano (0.33 ml, 0.46 mmol). El crudo se calienta a -40° C y se agita entre -40° C y -30° C durante 1 hr. El crudo se enfría a -60° C. Se agrega una solución de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5- il)- benzonitrilo (50 mg, 0.21 mmol) en THF (1mL). El crudo se agita a -60° C durante 1 hr. El crudo se calienta a temperatura ambiente en 4 hrs. El crudo se detiene con NH₄Cl y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se
- 20 lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación utilizando 7% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂ para dar 7.8 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 348.1 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.31 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.20 (s, 3H), 2.91 (dd, 1 H), 3.29 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H).

25 Condición general E para adición 1,2:

Ejemplo 1-5: 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol- 5-il) benzonitrilo



- 30 A una solución de una solución de n-BuLi 1.6 M en hexano (0.428 ml, 0.684 mmol) enfriada en un baño de acetona y hielo seco se agrega una solución de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzeno (0.046 ml, 0.311 mmol) en 1 mL de THF. El crudo amarillo se agita a -78° C durante 1 hr. Este crudo se agrega una solución de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (75 mg, 0.311 mmol) en THF (1 mL) enfriada a -78° C. El crudo se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 5 hrs. El crudo se detiene con NH₄Cl y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo primero se
- 35 purifica a través de placa de preparación utilizando 5% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂. El producto se purifica adicionalmente utilizando HPLC para dar 19.8 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 404.2

(M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.38 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.94 (d, 1 H), 3.26 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.03 - 7.17 (m, 3 H), 7.27 - 7.39 (m, 3 H), 7.40 - 7.52 (m, 2 H).

Condición general F para adición 1,2:

5 **Ejemplo 1-6:** 4-((5R,7R)-7-(benzo[d]tiazol-2-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo



10 A una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (0.29 mL, 0.46 mmol) enfriada a -78° C se agrega una solución de benzo [d]tiazol (56 mg, 0.42 mmol) en THF (1 mL). El crudo se agita a -78° C durante 1 hr. Esta solución luego se agrega a una solución de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (50 mg, 0.21 mmol) en THF (1 mL) enfriada a -78° C. Después de agitación a -78° C durante 2 hrs, el crudo se calienta a temperatura ambiente. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. El crudo se detiene con NH₄Cl saturado. El crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación utilizando 7% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂ para dar 18 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 377.0 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.23 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09 (dd, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 5.96 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.24 - 7.53 (m, 6 H), 7.85 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H).

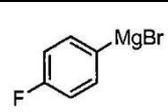
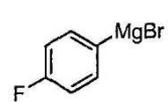
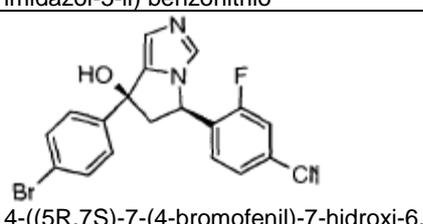
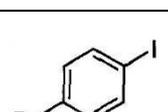
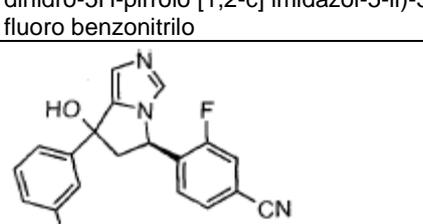
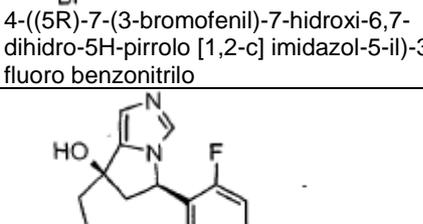
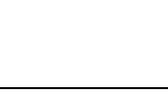
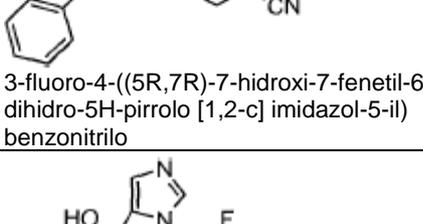
Condición general G para adición 1,2:

Ejemplo 1-7: 4-((5R)-8-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo

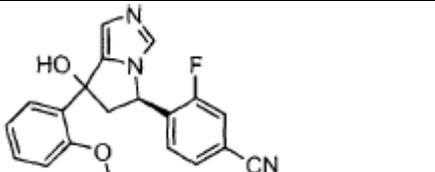
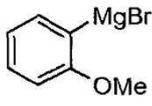
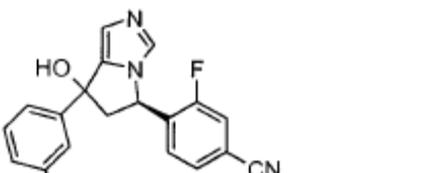
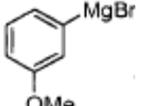
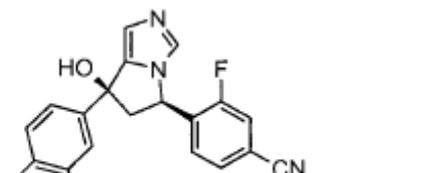
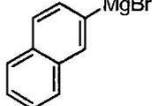
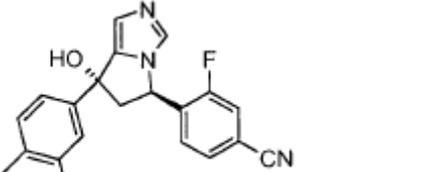
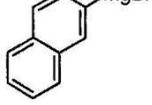
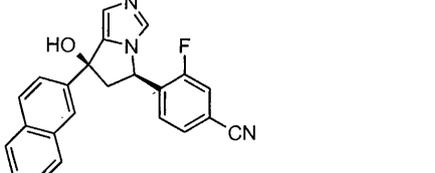
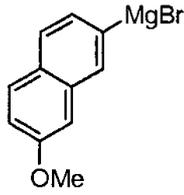


20 A una solución agitada de (R)-4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo (0.19 g, 0.8 mmol) en THF (2 mL) enfriado en un baño de acetona con hielo seco bajo nitrógeno se agrega a través de jeringa una solución de bromuro de (4-fluorofenil) magnesio 2 M en éter (0.6 mL, 1.2 mmol). El crudo se calienta a temperatura ambiente. El crudo se detiene con NH₄Cl ac. El crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de cromatografía de columna utilizando CH₂Cl₂ a 10% de (NH₃ 2M en MeOH)/CH₂Cl₂ para dar 51 mg de una mezcla del producto del títulos. MS 334.1 (M+H), condición LCMS B, tiempo de retención 0.89 min.

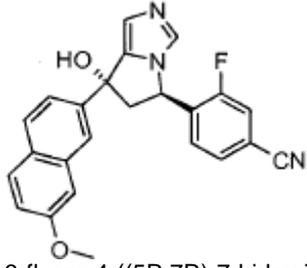
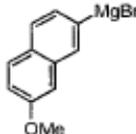
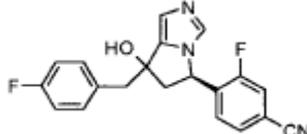
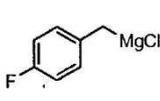
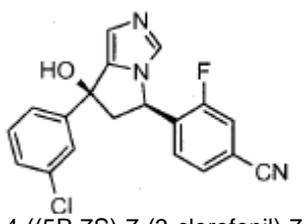
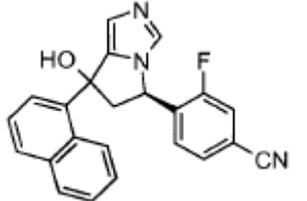
30 Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento similar como en el Ejemplo 1-1 al Ejemplo 1-7 utilizando ya sea 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo o (R)-4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo con reactivos y condiciones apropiadas: Observe que cuando es posible, se alcanza de forma individual la separación de diastereómeros con placas de preparación, cromatografía flash, prep-LCMS, HPLC, y o utilizando columnas HPLC CHIRALPAK® HPLC (tales como AD, OJ, OD, etc.) que se adquieren de Daicel.

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-8	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	0.92 min (B)	338.1
Ejemplo 1-9	 <p>3-fluoro-4-((5R,7R)-7-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	0.98 min (B)	338.3
Ejemplo 1-10	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-bromofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		C	1.32 min (A)	400.0
Ejemplo 1-11	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-bromofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		E	1.03 min (B)	400.0
Ejemplo 1-12	 <p>3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.32 min (A)	348.3
Ejemplo 1-13	 <p>4-((5R,7S)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	0.97 min (B)	364.0

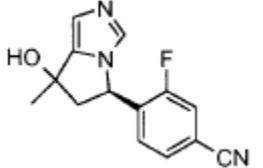
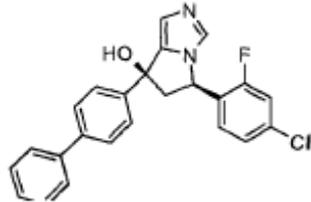
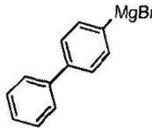
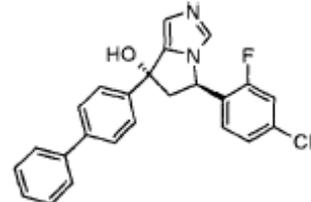
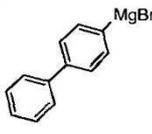
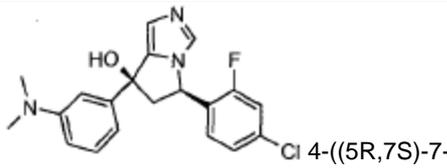
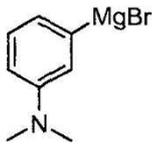
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-14	 <p>3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.18 min (A)	350.2
Ejemplo 1-15	 <p>3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	0.90 min (B) 0.96 min (B)	350.1 350.1
Ejemplo 1-16	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(naftalen-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.08 min (B)	370.1
Ejemplo 1-17	 <p>3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-7-(naftalen-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.40 min (B)	370.2
Ejemplo 1-18	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(7-metoxinaftalen-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	400.2 min (B)	1.18

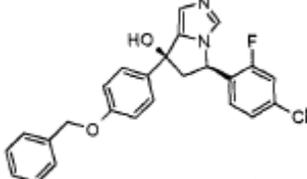
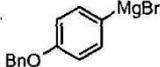
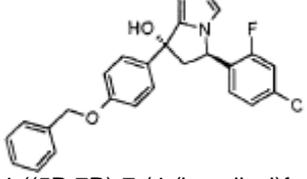
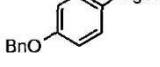
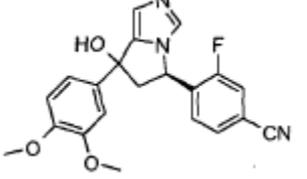
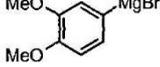
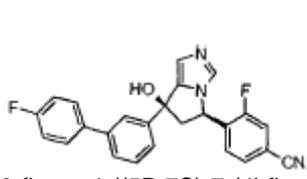
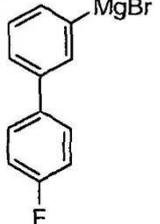
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-19	 <p>3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-7-(7-metoxinaftalen-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	400.2 min (B)	1.25
Ejemplo 1-20	 <p>3-fluoro-4-((5 R)-7-(4-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	0.92 min (B) 1.00 min (B)	352.1 352.1
Ejemplo 1-21	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-clorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.08 min (B)	354.02
Ejemplo 1-22	 <p>3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(naftalen-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.19 min (B)	370.1

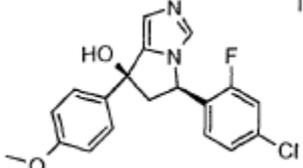
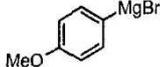
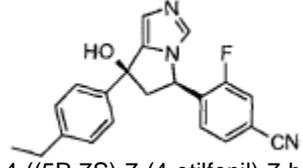
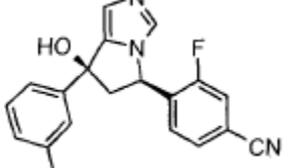
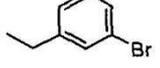
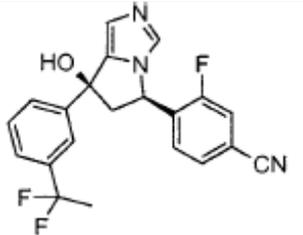
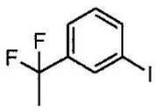
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-23	 <p>3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>	CH ₃ MgBr	A	0.31 min (B) 0.49 min (B)	258.0 258.0
Ejemplo 1-24	 <p>4-((5R,7S)-7-(bifenil-4-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.16 min (B)	396.1
Ejemplo 1-25	 <p>4-((5R,7R)-7-(bifenil-4-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.18 min (B)	396.2
Ejemplo 1-26	 <p>(3-(dimetilamino) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.05 min (B)	363.2

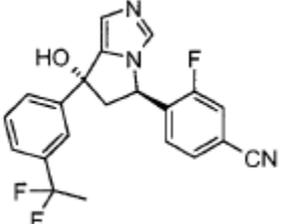
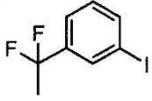
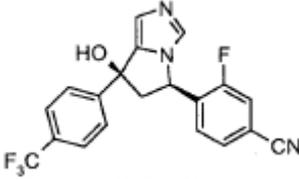
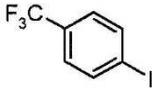
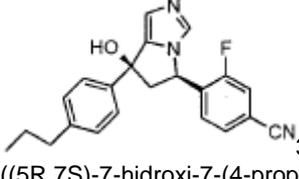
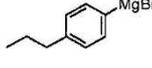
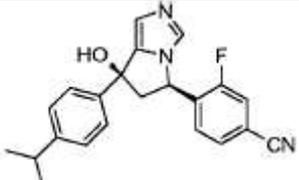
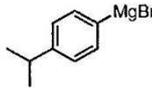
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-27	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-(benziloxi)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.31 min (B)	426.0
Ejemplo 1-28	 <p>4-((5R,7R)-7-(4-(benziloxi)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.28 min (B)	426.0
Ejemplo 1-29	 <p>4-((5R)-7-(3,4-dimetoxifenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	0.81 min (B)	380.3
Ejemplo 1-30	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(4'-fluorobifenil-3-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.19 min (B)	414.1

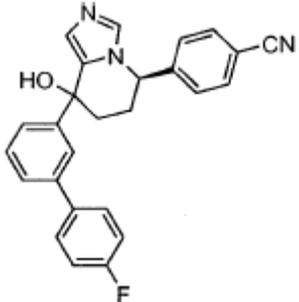
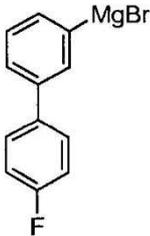
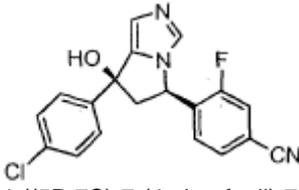
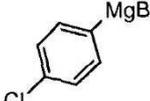
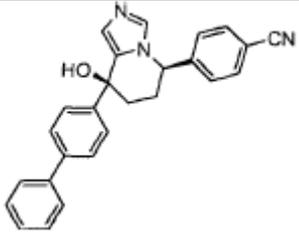
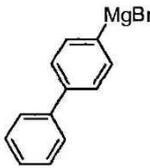
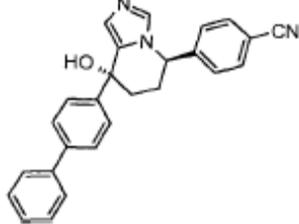
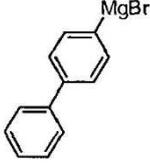
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-31	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.02 min (B)	351.0
Ejemplo 1-32	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-etilfenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.30 min (A)	348.3
Ejemplo 1-33	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-etilfenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		D	1.30 min (A)	348.2
Ejemplo 1-34	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-(1,1-difluoroetil) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		C	1.31 min (A)	384.1

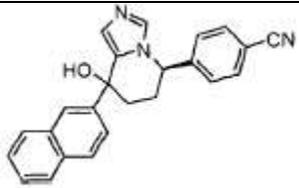
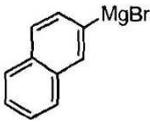
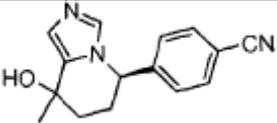
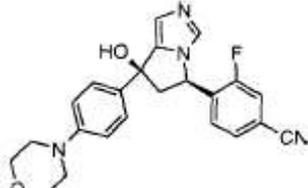
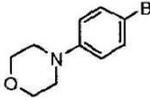
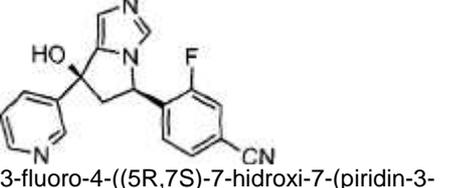
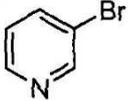
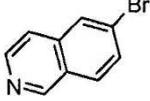
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-35	 <p>4-((5R,7R)-7-(3-(1,1-difluoroetil) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		C	1.30 min (A)	384.2
Ejemplo 1-36	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		C	1.56 min (A)	388.0
Ejemplo 1-37	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-propilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.40 min (A)	362.2
Ejemplo 1-38	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-isopropilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		A	1.38 min (A)	362.2

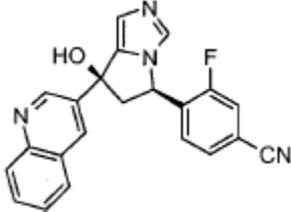
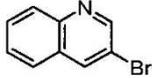
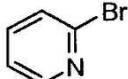
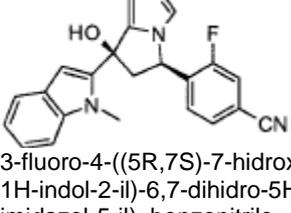
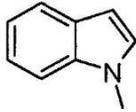
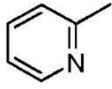
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-39	 <p>4-((5R)-8-(4'-fluorobifenil-3-il)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo</p>		G	1.18 min (B)	410.1
Ejemplo 1-40	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-climidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		A	1.30 min (B)	354.1
Ejemplo 1-41	 <p>4-((5R,8S)-8-(bifenil-4-il)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo</p>		G	1.15 min (B)	392.1
Ejemplo 1-42	 <p>4-((5R,8R)-8-(bifenil-4-il)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo</p>		G	1.16 min (B)	392.2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-43	 <p>4-((5R)-8-hidroxi-8-(naftalen-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo</p>		G	1.17 min (B)	366.2
Ejemplo 1-44	 <p>4-((5R)-8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo</p>	CH ₃ MgBr	G	0.50 min (B)	254.1
Ejemplo 1-45	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-morfolinofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		E	1.14 min (A)	405.2
Ejemplo 1-46	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		E	0.94 min (A)	321.3
Ejemplo 1-47	 <p>3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(isoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		E	1.06 min (A)	371.1

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	Condición General	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-48	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(quinolin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		E	1.12 min (A)	371.1
Ejemplo 1-49	 <p>3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-7-(piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		E	1.01 min (A)	321.0
Ejemplo 1-50	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(1-metil-1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		F	1.32 min (A)	373.0
Ejemplo 1-51	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		F	1.02 min (A)	335.2

5 **Ejemplo 1-8:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.25 - 2.48 (m, 1 H), 2.76 (dd, 1 H), 3.26 - 3.48 (m, 1 H), 5.83 - 6.03 (m, 1 H), 6.95 (br. s., 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 2 H).

Ejemplo 1-9: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.53 (br. s., 1 H), 2.97 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.08 (t, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H).

10 **Ejemplo 1-10:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.91 (dd, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 6.56 - 7.10 (t, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H). **Ejemplo 1-12:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.06 - 2.28 (m, 2 H), 2.64 (dd, 1 H), 2.70 - 2.91 (m, 2 H), 3.14 (dd, 1 H), 5.59 (dd, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.99 - 7.15 (m, 4 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H), 7.24 - 7.36 (m, 2 H).

Ejemplo 1-13: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.33 (br. s., 1 H), 2.89 (d, 1 H), 3.28 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 6.87 - 6.99 (m, 3 H), 7.08 (t, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 1-16:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.96 (dd, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 4.83 (br. s., 1 H), 5.57 - 5.71, (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.35 - 7.52 (m, 3 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.68 - 7.80 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H).

- Ejemplo 1-17:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.75 (dd, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 3.39 (s, 1 H), 5.88 (dd, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H), 8.02 (d, 1 H).
- 5 **Ejemplo 1-18:** RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.36 (dd, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.71 (d, 1 H), 6.90 (br. s., 1 H), 7.03 - 7.16 (m, 3 H), 7.25 - 7.40 (m, 3 H), 7.46 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H).
- Ejemplo 1-19:** RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.45 (br. s., 1 H), 2.78 (dd, 1 H), 3.36 (dd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 5.92 (dd, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.02 - 7.16 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.68 (t, 2 H), 7.98 (s, 1 H).
- 10 **Ejemplo 1-21:** RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.92 (d, 1 H), 3.27 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.28 - 7.43 (m, 4 H), 7.47 (br. s., 1 H).
- Ejemplo 1-24:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.64 - 2.85 (m, 1 H), 2.93 (br. s., 1 H), 3.17 - 3.46 (m, 1 H), 5.78 - 6.02 (m, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 7.34 - 7.46 (m, 4 H), 7.53 (d, d, 4 H), 7.62 (d, 2 H).
- Ejemplo 1-25:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.82 - 3.06 (m, 2 H), 3.35 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 5 H), 7.46 - 7.60 (m, 6H).
- 15 **Ejemplo 1-26:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.88 (s, 6 H), 2.92 (d, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.36 - 7.38 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H).
- Ejemplo 1-27:** HRMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.90 (dd, 1 H), 3.26 (dd, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.68 (d, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.86 - 6.96 (m, 2 H), 7.09 (t, 1 H), 7.21 - 7.43 (m, 10 H).
- 20 **Ejemplo 1-28:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.35 (br. s., 1 H), 2.67 (dd, 1 H), 3.21 - 3.37 (m, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 5.86 (br. s., 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.44 (m, 10 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H).
- Ejemplo 1-30:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 3.58 (br. s., 1 H), 5.75 (d, 1 H), 6.87 (br. s., 1 H), 7.03 (t, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.28 - 7.52 (m, 8 H), 7.65 (s, 1 H).
- 25 **Ejemplo 1-31:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.11 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 5.95 (dd, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 2 H), 7.61 (d, 2 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H).
- Ejemplo 1-32:** RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (t, 3 H), 2.57 (q, 2 H), 2.90 (dd, 1 H), 3.26 (dd, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 5.67 (d, 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 3 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.33 (dd, 4 H).
- Ejemplo 1-33:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (t, 3 H), 2.59 (q, 2 H), 2.92 (d, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 7.12 (d, 2 H), 7.21 - 7.39 (m, 4 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H).
- 30 **Ejemplo 1-34:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.85 (t, 3 H), 2.95 (d, 1 H), 3.31 (dd, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.29 - 7.45 (m, 4 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H).
- Ejemplo 1-35:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82 (t, 3 H), 2.84 - 3.00 (m, 1 H), 3.29 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 5 H), 7.46 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H).
- 35 **Ejemplo 1-36:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.95 (dd, 1 H), 3.24 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.48 - 7.59 (m, 4 H).
- Ejemplo 1-37:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (t, 3 H), 1.53-1.62 (m, 2 H), 2.45 - 2.59 (m, 2 H), 2.82 (broad s, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 3.30 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.02 - 7.16 (m, 3 H), 7.27 - 7.38 (m, 4 H), 7.39 (s, 1 H).
- 40 **Ejemplo 1-38:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, 6 H), 1.65 (br. s., 1 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.92 (d, 1 H), 3.31 (dd, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 4 H), 7.45 (s, 1 H).
- Ejemplo 1-40:** RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (d, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 5.17 (br. s., 1 H), 6.43 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 4 H).

Ejemplo 1-41: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.81 - 2.03 (m, 3 H), 2.26 (br. s., 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 5.54 (dd, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.38 (t, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 6 H), 7.61 (m, 2 H).

Ejemplo 1-42: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00 - 2.26 (m, 3 H), 2.39 - 2.59 (m, 2 H), 5.15 (dd, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.57 (m, 6 H), 7.66 (d, 2 H).

5 **Ejemplo 1-45:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.72 - 3.02 (m, 2 H), 3.02 - 3.18 (m, 4 H), 3.27 (dd, 1 H), 3.67 - 3.89 (m, 4 H), 5.69 (d, 1 H), 6.73 - 6.95 (m, 3 H), 7.10 (t, 1 H), 7.28-7.50 (m, 5 H).

Ejemplo 1-46: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.27 (dd, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.79 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H).

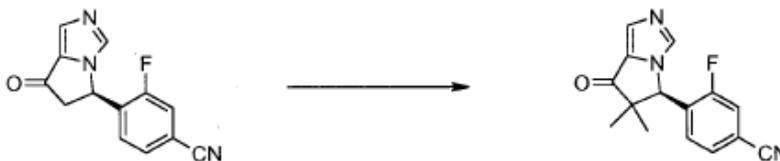
10 **Ejemplo 1-48:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.11 (d, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 6.98 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.98 (s, 1 H).

Ejemplo 1-49: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.84 (dd, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 5.83 (dd, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 3 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.69 (td, 1 H), 8.51 (d, 1 H).

15 **Ejemplo 1-50:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.13 (dd, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.73 (dd, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 4 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.51 (d, 1 H).

Ejemplo 1-51: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.71 (dd, 1 H), 3.10 - 3.22 (m, 2 H), 3.36 (d, 1 H), 5.65 (dd, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.34 (t, 2 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 8.46 (d, 1 H).

Intermedio 1-52: (R)-4-(6,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3- fluorobenzonitrilo



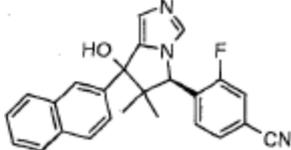
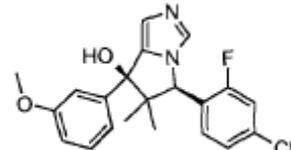
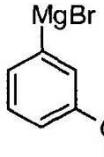
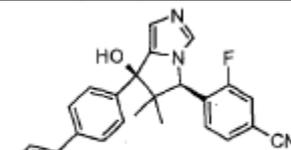
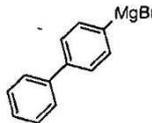
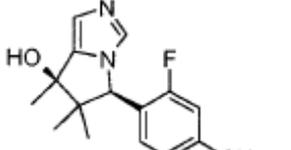
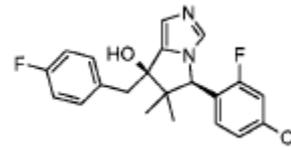
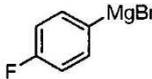
20 A una solución de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (50 mg, 0.21 mmol) en THF se agrega 30% en peso de NaH en aceite (50 mg, 0.62 mmol) a temperatura ambiente. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Al crudo se agrega yodometano (0.038 mL, 0.62 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se agregan otros 3 equivalentes de NaH y yodometano después de 30 min. El crudo se monitorea mediante TLC hasta que se consume todo el material de partida. El crudo se detiene con H₂O. La capa orgánica se diluye en EtOAc, se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de placa de preparación utilizando 10% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar 34 mg del producto del título. MS 270.3 (M+H); condición LCMS B, tiempo de retención 0.90 min. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 5.74 (s, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 7.41 - 7.56 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 1-53:** 3-fluoro-4-((5R,7R)-7-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol- 5-il) benzonitrilo



35 A una solución de 4-((R)-6,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro- benzonitrilo (157 mg, 0.45 mmol) en THF enfriado a -78° C se agrega una solución 2 M de bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en éter (0.39 mL, 0.78 mmol). El crudo se deja calentar a temperatura ambiente toda la noche. El crudo se detiene con H₂O y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de cromatografía flash primero con sistema de EtOAc/heptano seguido por MeOH/CH₂Cl₂ para dar 160 mg del producto del título. MS 366.2 (M+H); condición LCMS B, tiempo de retención 1.14 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 5.45 (s, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento similar como en el Ejemplo 1-53 con reactivos apropiados. Observe que cuando es posible, se alcanza de forma individual la separación de diastereómeros con placas de preparación, cromatografía flash, preparación LCMS, HPLC, y o utilizando HPLC con columnas CHIRALPAK® (AD, OJ, OD, etc.).

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1 - 54	 3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-6,6-dimetil-7-(naftalen-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c)imidazol-5-il) benzonitrilo		1.40 min (B)	398.2
Ejemplo 1 - 55	 3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c)imidazol-5-il) benzonitrilo		0.98 min (B)	378.2
Ejemplo 1 - 56	 4-((5R,7R)-7-(bifenil-4-il)-7-hidroxi-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c)imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo		1.44 min (B)	424.3
Ejemplo 1 - 57	 3-fluoro-4-((5R,7R)-7-hidroxi-6,6,7-trimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c)imidazol-5-il) benzonitrilo	CH ₃ MgBr	0.70 min (B)	286.1
Ejemplo 1 - 58	 3-fluoro-4-((5R,7R)-7-(4-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c)imidazol-5-il) benzonitrilo		1.19 min (B)	380.2

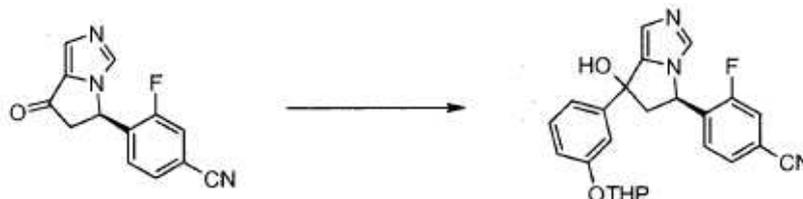
5

Ejemplo 1-55: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.91 (s, 3 H), 1.03 (d, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.45 (s, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H)

Ejemplo 1-56: RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 3.42 (s, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 6.90 (t, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 6 H).

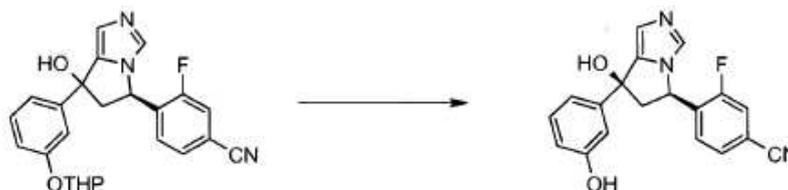
10 **Ejemplo 1-58:** RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 2.91 (d, 2 H), 3.40 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.67 (t, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 2 H), 7.12 - 7.29 (m, 4 H), 7.33 (dd, 1 H).

Intermedio 1-59: 3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo



5 A una solución agitada de 3-fluoro-4-((R)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il)- benzonitrilo (3.0 g, 12.44 mmol) en THF (124 ml) enfriado a -78° C a través de un baño de acetona y hielo seco se agrega una solución 0.25 M de bromuro de (3-(tetrahydro- 2H-piran-2-iloxi)fenil)magnesio en THF (149 ml, 37.3 mmol). Esta reacción se deja calentar a 0° C durante 5 hrs. El baño de acetona y hielo seco se retiray la reacción se continúa durante 1 hr a temperatura ambiente. El crudo se detiene con NH₄Cl acuoso. El crudo se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de HPLC (10% a 90% de MeCN/H₂O, 226 de longitud de onda, 150 min, series de 10 min) para producir 1,2 productos de adición 3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(3-(tetrahydro-2H-piran- 2-iloxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo (1.87 g). MS 420.1 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.30 min. MS 420.0 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.35 min.

Ejemplo 1-60: 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo



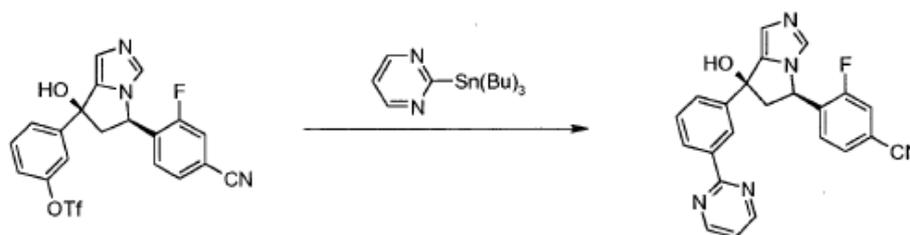
15
20 A una solución de 3-fluoro-4-((5R)-7-hidroxi-7-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo (1.87 g, 4.46 mmol) en MeOH anhidro (372 ml) se agrega una solución 2M de ácido clorhídrico en éter (9.59 ml, 19.18 mmol) a temperatura ambiente. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs. El crudo se concentra y se detiene con NaHCO₃ saturado. El crudo se diluye en CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de HPLC 20%-100% de MeCN/H₂O para proporcionar 510 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 336.0 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 0.96 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.90 (d, 1 H), 3.22 (dd, 1 H), 5.65 (d, 1 H), 6.65 - 6.72 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (dd, 2 H).

25 **Ejemplo 1-61:** 3-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-7-il)fenil trifluorometanosulfonato



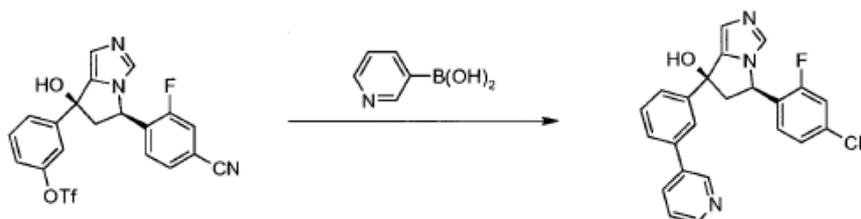
30 A una solución de 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo (0.51 g, 1.521 mmol) en THF (13.58 ml) se agrega trietilamina (0.530 ml, 3.80 mmol) y Tf₂NPh (1.36 g, 3.80 mmol) a temperatura ambiente. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 18 hrs. El crudo se concentra. El crudo se purifica a través de HPLC 10-90% de MeCN/H₂O para producir 444 mg del producto del título. MS 468.0 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 1.42 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.96 (d, 1 H), 3.25 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.07 - 7.19 (m, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 (d, 1 H).

35 **Ejemplo 2-1:** 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(pirimidin-2-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol- [1,2-c] imidazol- 5-il) benzonitrilo



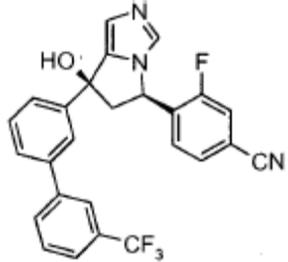
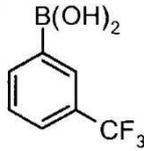
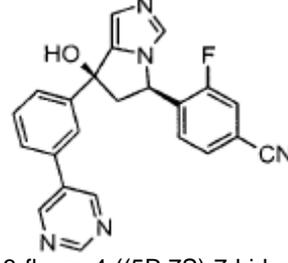
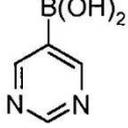
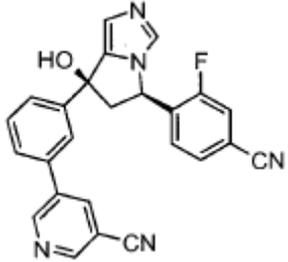
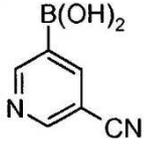
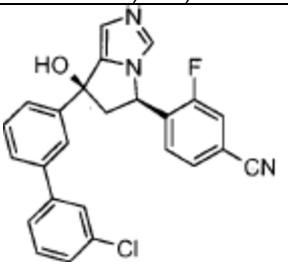
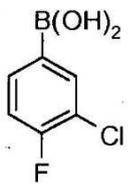
Una solución de 3-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-7-il)fenil trifluorometanosulfonato (20 mg, 0.043 mmol), 2-tributilstananil-pirimidina (47.4 mg, 0.128 mmol) y tetrakis paladio (9.89 mg, 8.56 mmol) en tolueno (400 mL) se deja agitar a 100° C durante toda la noche. El crudo se enfría y se concentra. El crudo se divide en partes entre agua y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se filtra a través de un tapón de sílice utilizando EtOAc/heptano. Parte del residuo luego se purifica a través de HPLC, utilizando 10 a 90% de MeCN/H₂O para dar 2 mg del producto del título. MS 398.1 (M+H); condición LCMS B, tiempo de retención 0.95 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (dd, 1 H), 3.41 (dd, 1 H), 5.76 - 5.90 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.30 - 8.40 (m, 1 H), 8.52 (t, 1 H), 8.73 (d, 2 H).

Ejemplo 2-2: 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(piridin-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol- 5-il) benzonitrilo

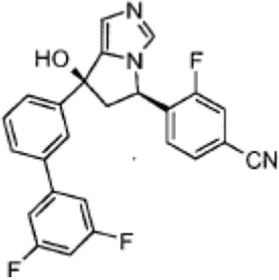
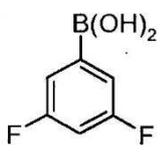
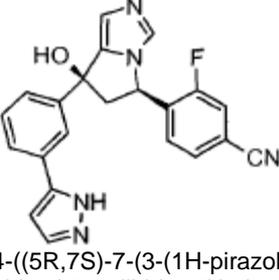
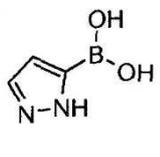
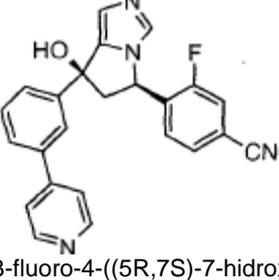
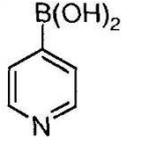
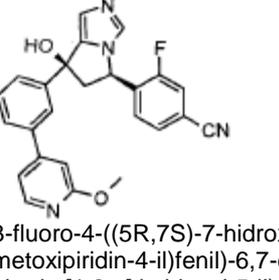
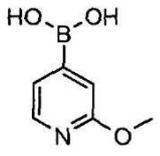
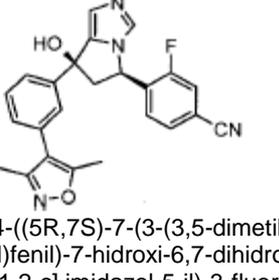
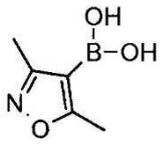


A un frasco cónico para microondas se agrega ácido piridin-3-ilborónico (16 mg, 0.13 mmol), carbonato de sodio (18 mg, 0.17 mmol), Pd.dppf.CH₂Cl₂ (7.0 mg, 0.009 mmol) seguido por la adición de una solución de 3-((5R,7S)-5-(4-ciano- 2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c] imidazol-7-il)fenil trifluorometanosulfonato (20 mg, 0.043 mmol) en DME (2 mL). A este crudo se agrega 0.5 ml de agua destilada. La reacción se lleva a cabo bajo calentamiento en microondas con recipiente sellado a 120° C durante 10 min utilizando un Biotage Initiator™ (pre-agitación: 60s, nivel de absorción: muy alto). Luego de finalización de la reacción, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, el catalizador de Pd se filtra con un tapón de sílice utilizando una pipeta monstruo. Se retira el solvente. El crudo se concentra y luego se purifica a través de HPLC, utilizando 10-90% de MeCN/H₂O para dar 8.2 mg del producto del título. MS 397.1 (M+H); condición LCMS A, tiempo de retención 0.92 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.99 (d, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.50 (m, 7 H), 7.72 - 7.84 (m, 2 H), 8.36 - 8.49 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H).

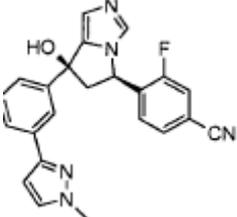
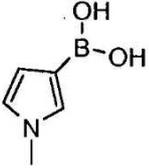
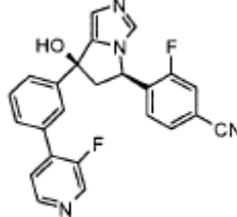
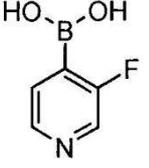
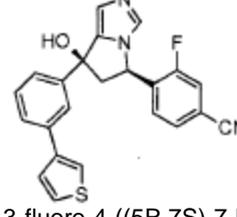
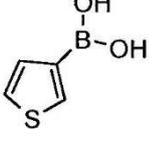
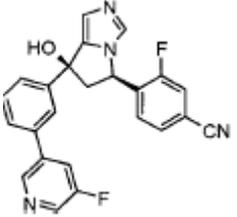
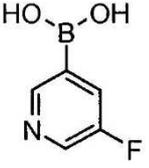
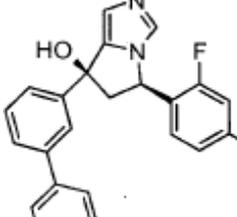
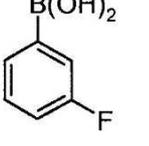
Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento similar como en el ejemplo 2-2 con reactivos apropiados.

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-3	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.42 min (A)	464.2
Ejemplo 2-4	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		0.80 min (A)	398.1
Ejemplo 2-5	 <p>5-(3-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)fenil) nicotinonitrilo</p>		1.20 min (A)	422.3
Ejemplo 2-6	 <p>4-((5R,7S)-7-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-3-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		1.48 min (A)	448.2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-7	 <p>4-((5R,7S)-7-(3',5'-difluorobifenil-3-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		1.30 min (A)	432.1
Ejemplo 2-8	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-(1H-pirazol-5-il) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		0.84 min (A)	386.1
Ejemplo 2-9	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(piridin-4-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		0.92 min (A)	397.1
Ejemplo 2-10	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.30 min (A)	427.3
Ejemplo 2-11	 <p>4-((5R,7S)-7-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		1.25 min (A)	415.2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-12	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.14 min (A)	400.2
Ejemplo 2-13	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.21 min (A)	415.3
Ejemplo 2-14	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(tiofen-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.36 min (A)	402.2
Ejemplo 2-15	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.22 min (A)	415.2
Ejemplo 2-16	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3'(3-fluorobifenil-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.26 min (A)	414.2

Ejemplo 2-3: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 6.82 (br. s., 1 H), 6.78 - 6.78 (m, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 5 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 2-4:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.01 (d, 1 H), 3.38 (dd, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 6.92 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.28 (m, 2 H), 7.37 (d, 2 H), 7.49-7.61 (m, 3 H), 7.74 (br. s., 1 H), 8.84 (s, 2 H), 9.13 (s, 1 H).

Ejemplo 2-6: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.28 - 7.44 (m, 8 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

Ejemplo 2-7: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.99 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 6.64 - 6.78 (m, 1 H), 6.89 (br. s., 1 H), 6.99 (d, 2 H), 7.10 - 7.23 (m, 1 H), 7.31 - 7.52 (m, 6 H), 7.67 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 2-8:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.95 (d, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 5.72 (d, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.84 (br. s., 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.26 - 7.42 (m, 4 H), 7.44 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H).

Ejemplo 2-9: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.32 - 7.48 (m, 6 H), 7.52 (t, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.51 (d, 2 H).

15 **Ejemplo 2-10:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.96 (d, 1 H), 3.31 (dd, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 5.73 (d, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.27 - 7.51 (m, 7 H), 7.74 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H).

Ejemplo 2-11: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.96 (d, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 6.90 (br. s., 1 H), 7.10 (t, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 5 H), 7.64 (br. s., 1 H).

20 **Ejemplo 2-12:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.94 (d, 1 H), 3.31 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 5.72 (d, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H).

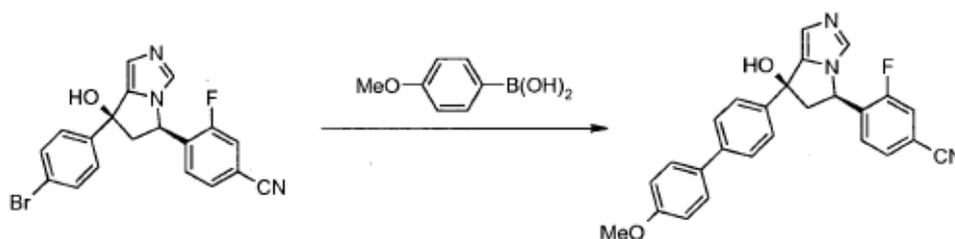
Ejemplo 2-13: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.97 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 4.24 (br. s., 1 H), 5.74 (d, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 3 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.73 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H).

25 **Ejemplo 2-14:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.94 (d, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 6.81 (br. s., 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.23 - 7.43 (m, 8 H), 7.48 (td, 1 H), 7.72 (s, 1 H).

Ejemplo 2-15: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98 (d, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.40 (s, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.28 - 7.55 (m, 6 H), 7.74 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.46 (s, 1 H).

Ejemplo 2-16: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.97 (d, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.80 (br. s., 1 H), 6.97 (td, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 7.21 - 7.49 (m, 8 H), 7.69 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 3-1:** 3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4'-metoxibifenil-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol- 5-il) benzonitrilo

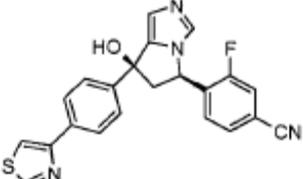
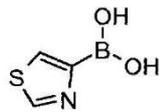
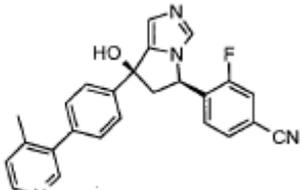
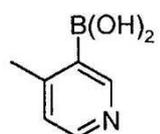
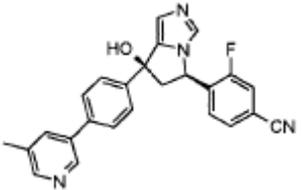
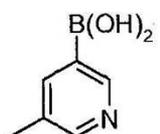
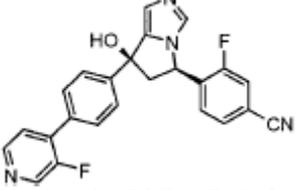
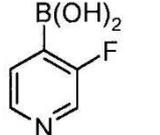
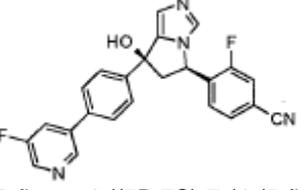
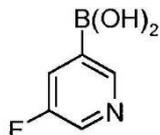


Ejemplo 1-10

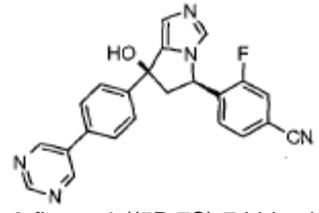
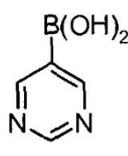
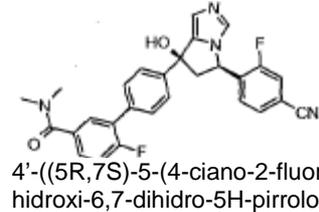
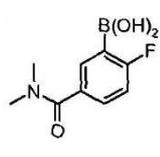
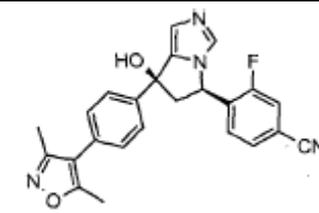
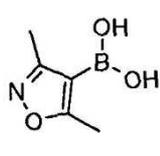
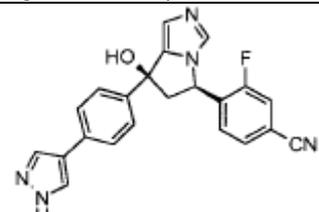
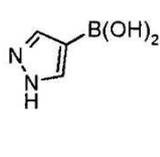
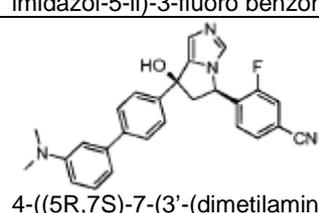
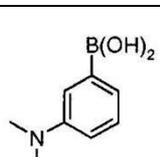
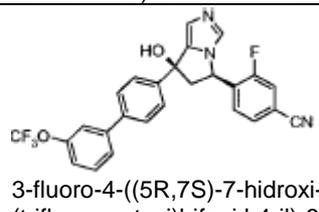
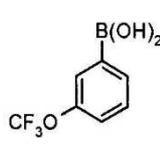
35 A una solución de 4-[(5R,7S)-7-(4-bromo-fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo (25 mg, 63 mmol) en DME:H₂O (4:1, 1ml) se agregan Na₂CO₃ (10 mg, 94 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (10.5 mg, 69 mmol). A esta mezcla agitada, se agrega complejo de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1.03mg, 1.26 mmol). La reacción se lleva a cabo bajo calentamiento en microondas con recipiente sellado a 120° C durante 10 minutos utilizando un Biotage Initiator™ (pre-agitación: 10s, nivel de absorción: muy alto). Luego de finalización,

5 la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, el catalizador de Pd se filtra y se retira el solvente. El producto crudo obtenido se purifica utilizando LC-MS preparativo y se liofiliza para dar 3-fluoro-4-[(5R,7S)-7-hidroxi-7-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2- c] imidazol-5-il]- benzonitrilo (13 mg, >95% de pureza). MS 426.0 (M+H), condición LCMS C, tiempo de retención 2.06 min. RMN 1 H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.90 (dd, 1 H), 3.43 - 3.48 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.17 (dd, 1 H), 6.59 (br. s., 1 H), 7.01 - 7.03 (m, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.60 - 7.62 (m, 2 H), 7.63 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 8.94 (br. s., 1 H).

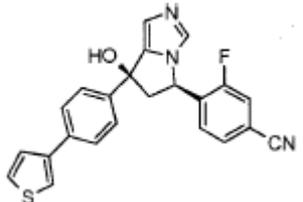
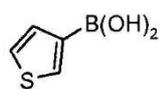
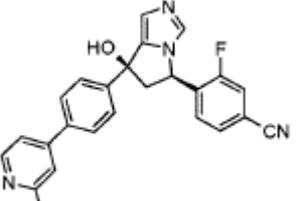
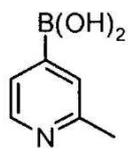
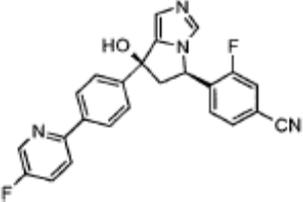
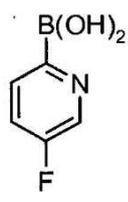
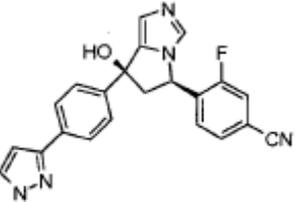
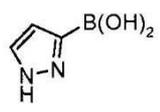
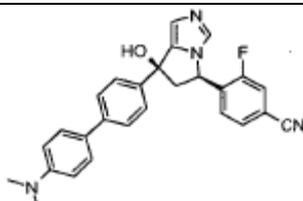
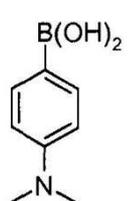
Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento similar como en el ejemplo 3-1 con reactivos apropiados.

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-2	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(tiazol-4-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.43 min (C)	403.0
Ejemplo 3-3	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(4-metilpiridin-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.00 min (C)	411.0
Ejemplo 3-4	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.18 min (C)	411.0
Ejemplo 3-5	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.59 min (D)	415.2
Ejemplo 3-6	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.53 min (C)	415.0

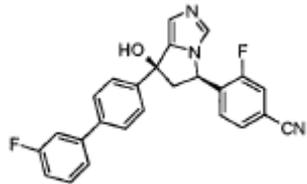
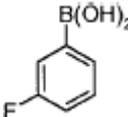
(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-7	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	1.13 min (C)	398.0
Ejemplo 3-8	 <p>4'-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-7-il)-6-fluoro-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	1.59 min (C)	485.0
Ejemplo 3-9	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	1.67 min (D)	415.2
Ejemplo 3-10	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	1.10 min (C)	386.0
Ejemplo 3-11	 <p>4-((5R,7S)-7-(3'-(dimetilamino) bifenil-4-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	1.97 min (C)	439.1
Ejemplo 3-12	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo</p>	 <p>$B(OH)_2$</p>	2.36 min (C)	480.0

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-13	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(tiofen-3-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.86 min (C)	402.0
Ejemplo 3-14	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.35 min (D)	411.2
Ejemplo 3-15	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.58 min (D)	415.2
Ejemplo 3-16	 <p>4-((5R,7S)-7-(4-(1H-pirazol-3-il) fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		1.32 min (C)	386.1
Ejemplo 3-17	 <p>4-((5R,7S)-7-(4'-(dimetilamino) bifenil-4-il)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro benzonitrilo</p>		2.02 min (C)	439.1

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-18	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-(3'-fluorobifenil-4-yl)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-5-yl) benzonitrilo</p>		2.03 min (C)	414.0

5 **Ejemplo 3-2:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.93 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 9.13 (br. s., 1 H), 9.20 (d, 1 H).

Ejemplo 3-3: RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.96 (dd, 1 H), 3.50 (dd, 1 H), 6.23 (dd, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 9.16 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 3-4:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.40 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 3.49 (dd, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.77 - 7.80 (m, 2 H), 7.81 (d, 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.14 (br. s., 1 H).

15 **Ejemplo 3-6:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.93 (dd, 1 H), 3.49 (dd, 1 H), 6.23 (dd, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H).

Ejemplo 3-7: RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.94 (dd, 1 H), 3.49 (dd, 1 H), 6.23 (dd, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.67 (s, 2 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.87 (d, 2 H), 8.04 (dd, 1 H), 9.15 (br. s., 1 H), 9.17 (s, 2 H), 9.21 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 3-8:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.91 - 2.95 (m, 1 H), 2.97 (d, 6 H), 3.49 (dd, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.62 (s, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 9.12 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3-10: RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.90 (dd, 1 H), 3.45 (dd, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 6.61 (br. s., 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.07 (br. s., 2 H), 9.15 (s, 1 H).

25 **Ejemplo 3-11:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.90 - 2.92 (m, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 7.68 (br. s., 1 H), 7.80 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 9.17 (s, 1 H).

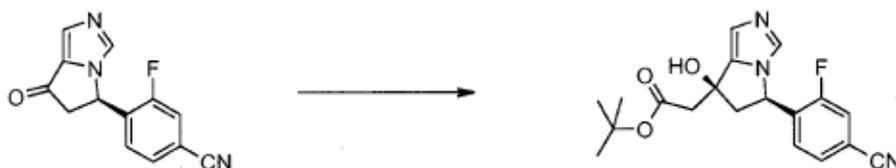
Ejemplo 3-12: RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.91 (dd, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 6.18 (dd, 1 H), 6.61 (br. s., 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.74 - 7.77 (m, 2 H), 7.79 (d, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H).

30 **Ejemplo 3-13:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.91 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.75 (d, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 9.08 (br. s., 1 H).

35 **Ejemplo 3-17:** RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.88 - 2.92 (m, 1 H), 2.93 (s, 6 H), 3.47 (dd, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 6.80 (d, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.52 (dd, 3 H), 7.61 (d, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 9.14 (s, 1 H).

Ejemplo 3-18: RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.92 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.75 (d, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H).

Intermedio 4-1a: 2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol- 7-il)acetato de tert-butilo



5 A una solución de (R)-3-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) benzonitrilo (2.0 g, 8.29 mmol) en THF (40.8 mL) se agrega una solución de cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil) zinc(II) 0.5M en THF (39.8mL, 19.90 mmol). El crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs. Al crudo se agrega y solución de cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetil zinc(II) 0.5M adicional en THF (16.6 mL, 8.29 mmol). El crudo se agita a temperatura ambiente durante 0.5 hr. El crudo se detiene con NH₄Cl saturado y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo se purifica a través de HPLC 15% a 40% de MeCN/H₂O, para dar 365 mg del producto del título como el diastereómero principal. MS 358.2 (M+H), condición LCMS A, tiempo de retención 1.21 min. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 2.66 - 2.74 (m, 1 H), 2.76 - 2.90 (m, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 1 H), 5.69 (dd, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H).

Intermedio 4-1b: ácido 2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-7-il) acético



15 A una solución de éster de tert-butilo ácido (5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-7- il]- acético (365 mg, 1.02 mmol) en CH₂Cl₂ (2mL) se agrega TFA (2mL, 26.0 mmol) a temperatura ambiente. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs. El crudo se concentra. El crudo se diluye en éter (10 mL) y al crudo se agrega HCl 4N en dioxano (2mL). El crudo se agita a temperatura ambiente y luego se concentra. El crudo se diluye con éter y se agrega HCl una segunda vez y luego el crudo se concentra para dar 300 mg del ácido. Este crudo se utiliza como es sin purificación adicional. MS 302.0 (M+H), condición LCMS A, tiempo de retención 0.65 min. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.82 (dd, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 3.49 (dd, 1 H), 6.17 (dd, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 8.90 (s, 1 H). Este ácido se convierte a la sal de HCl a través de dilución del ácido crudo en éter de etilo seguido por la adición de HCl 4 N en éter en exceso, y concentración de solvente. Este procedimiento se repite para proporcionar presumiblemente sal de clorhidrato de ácido 2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro- 5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-7-il) acético o.

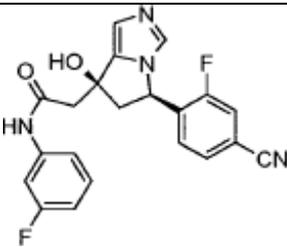
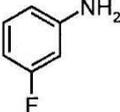
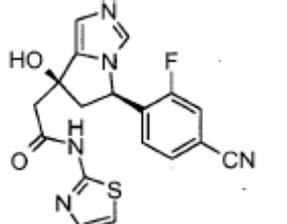
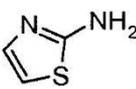
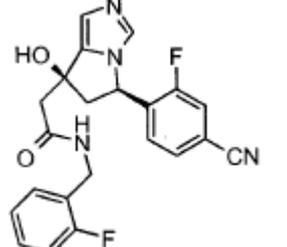
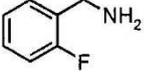
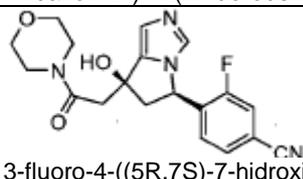
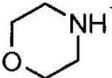
Ejemplo 4-1: 2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil) -7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol- 7-il)-N-(4-fluorofenil)acetamida



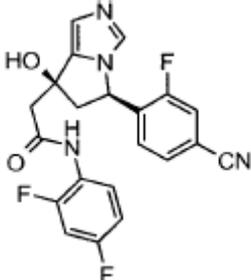
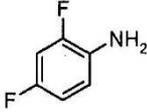
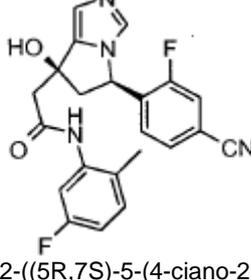
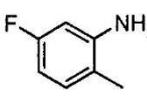
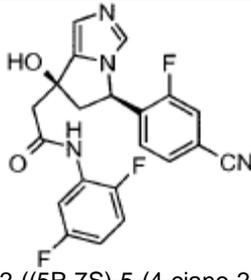
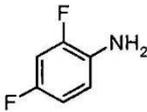
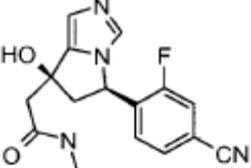
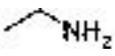
30 A una solución de 4-fluoro-fenilamina (0.149 mmol, 3.0 eq) en CH₂Cl₂ (1mL) se agrega una solución de sal de clorhidrato de ácido 2-((5R, 7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-7-il) acético (15 mg, 0.050 mmol) en DMF (3mL). A esta solución se agrega HATU (60 mg, 0.16 mmol) y DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol). El crudo se agita utilizando un agitador toda la noche a temperatura ambiente. El crudo se concentra utilizando un genevac. El crudo se purifica a través de HPLC ácido (5% hasta 60% de MeCN/H₂O). El producto recolectado se filtra a través de un tapón de NaHCO₃ para retirar la sal de TFA y se concentra para dar 6.3 mg del producto del título. MS 395.1 (M+H), condición LCMS A, tiempo de retención 1.34 min. RMN 1 H (400 MHz, DMSO-

d6) δ ppm 2.57 (dd, 1 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 3.58 (dd, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.81 (dd, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.03 - 7.19 (m, 3 H), 7.51 (s, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

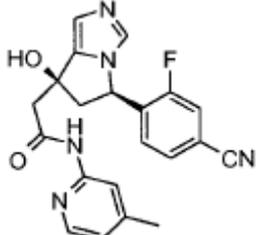
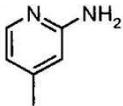
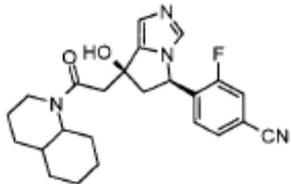
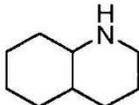
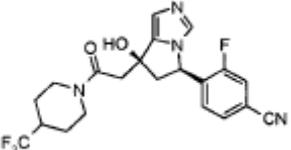
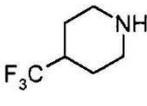
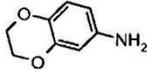
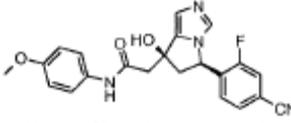
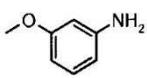
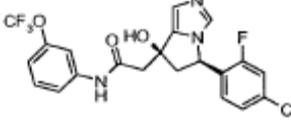
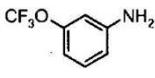
Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento similar como en el ejemplo 4-1 con reactivos apropiados.

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-3	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida</p>		1.17 min (A)	395.3
Ejemplo 4-3	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida</p>		0.74 min (E)	384.4
Ejemplo 4-4	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(2-fluorobenzil) acetamida</p>		1.31 min (A)	409.1
Ejemplo 4-5	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(2-morfolino-2-oxoetil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo</p>		1.22 min (E)	371.5

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-6	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(2,4-difluorofenil) acetamida</p>		1.34 (A)	413.0
Ejemplo 4-7	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(5-fluoro-2-metilfenil) acetamida</p>		0.98 min (E)	409.5
Ejemplo 4-8	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(2,5-difluorofenil) acetamida</p>		0.98 min (E)	413.4
Ejemplo 4-9	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-etilacetamida</p>		1.01 min (A)	329.0

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-10	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)acetamida</p>		0.82 min (E)	392.5
Ejemplo 4-11	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(2-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo</p>		1.54 min (A)	423.1
Ejemplo 4-12	 <p>3-fluoro-4-((5R,7S)-7-hidroxi-7-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)etil)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo</p>		1.40 min (A)	437.1
Ejemplo 4-13	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetamida</p>		1.29 min (A)	435.1
Ejemplo 4-14	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(4-metoxifenil)acetamida</p>		1.33 min (A)	407.1
Ejemplo 4-15	 <p>2-((5R,7S)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-7-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida</p>		1.16 min (E)	461.4

Ejemplo 4-2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (ppm 2.76 (dd, 1 H), 2.89 (s, 2 H), 3.15 (dd, 1 H), 5.62 (dd, 1 H), 6.70 - 6.80 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.03 - 7.21 (m, 3 H), 7.29 - 7.40 (m, 3 H), 8.98 (s, 1 H) ppm.

5 **Ejemplo 4-4:** RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 2.77 (s, 2 H), 3.48 (dd, 1 H), 4.31 (d, 2 H), 5.68 - 5.80 (m, 2 H), 6.76 (br. s., 1 H), 7.07 - 7.24 (m, 4 H), 7.25-7.34 (m, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 8.43 - 8.56 (m, 1 H).

Ejemplo 4-6: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.57 (dd, 1 H), 2.96 - 3.01 (m, 2 H), 3.51 (dd, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 5.80 (dd, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 7.76 - 7.83 (m, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 9.78 (s, 1 H).

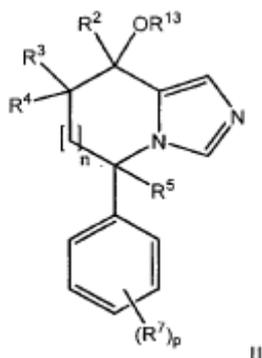
10 **Ejemplo 4-13:** RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 - 2.59 (m, 1 H), 2.87 (dd, 2 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 4.11 - 4.27 (m, 4 H), 5.63 (s, 1 H), 5.79 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

Ejemplo 4-15: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.76 (dd, 1 H), 3.16 - 3.45 (m, 2 H), 3.55 (dd, 1 H), 5.90 (dd, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H).

15 Se puede observar que los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de la actividad aldosterona sintasa y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la aldosterona sintasa tal como los trastornos metabólicos descritos aquí.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



en donde:

5 R^2 es OH, alqueniloxi C_{2-7} , alcoxi C_{2-7} , arilo C_{6-10} , aril-alquilo C_{1-7} , aril-alquenilo C_{2-7} , alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , alquinilo C_{2-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)NH$ -arilo C_{6-10} , $-CH_2C(O)NH$ -heteroarilo, $-CH_2C(O)$ -heterociclilo, $-CH_2C(O)NH$ -heterociclilo, $-CH_2C(O)NH$ -alquilo C_{1-7} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-7} o $-C(O)$ -alquilo C_{1-7} ; en donde el arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 ;

10 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-7} , hidroxilo, aril-alquilo C_{1-7} o halo; en donde el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^6 ; y

R^5 es H, halo, hidroxilo o alquenilo C_{2-7} ; y

15 R^6 y R^8 para cada ocurrencia, es independientemente alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , CN, OH, NH_2 , alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})amino, arilo C_{6-10} , heteroarilo, alcoxi C_{1-7} , halo, heterociclilo, benciloxi, halo-alcoxi C_{1-7} , $-OS(O)_2$ -alquilo C_{1-7} o $-OS(O)_2$ -halo alquilo C_{1-7} ; en donde el arilo C_{6-10} , heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^9 ;

20 para cada ocurrencia, R^7 es independientemente hidrógeno, alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , halo, nitro, ciano, NH_2 , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-8} , ariloxi C_{6-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , heteroaril-alquilo C_{1-7} , heterociclilo, heterociclilo-alquilo C_{1-7} , $C(O)OR^{10}$ o $N(R^{11}R^{12})$, en donde dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, heterociclilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-7} , hidroxilo, halo, halo alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , nitro, ciano, di-alquilamino C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} y alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} ;

25 R^9 para cada ocurrencia, es independientemente alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo, haloalquilo C_{1-7} , NH_2 , alquilamino C_{1-7} , di-(alquilo C_{1-7})amino, haloalcoxi C_{1-7} , CN, OH, $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)O$ -haloalquilo C_{1-7} , carbamoilo, alquilaminocarbonilo C_{1-7} o di-alquilaminocarbonilo C_{1-7} ;

R^{10} , R^{11} y R^{12} para cada ocurrencia son independientemente H, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , halo-alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} , heterociclilo, heterociclilo-alquilo C_{1-7} ; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con el nitrógeno al cual se adhieren forman un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

30 R^{13} es H, alquilo C_{1-7} o alquenilo C_{2-7} ;

n es 0;

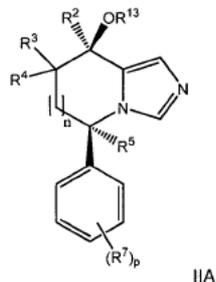
p es 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^2 es arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-10} -alquenilo C_{2-7} , alquenilo C_{2-7} , alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , alquinilo C_{2-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} , $-CH_2C(O)OH$, -

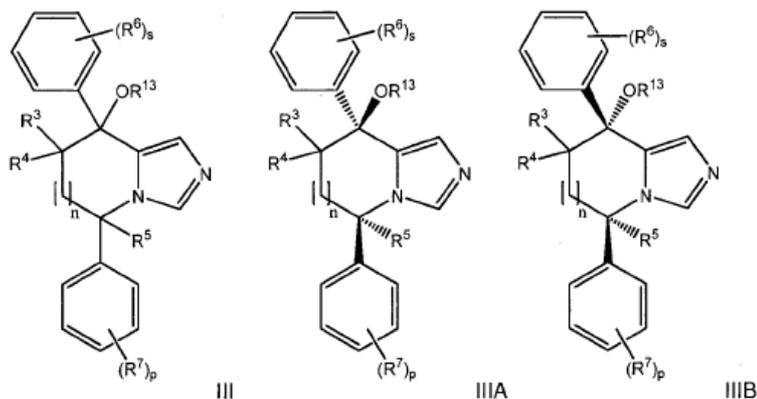
CH₂C(O)NH-arilo C₆₋₁₀, -CH₂C(O)NHheteroarilo o -CH₂C(O)-heterociclilo; en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R⁶; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que tienen la Fórmula IIA:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene la Fórmula III, IIIA o IIIB:

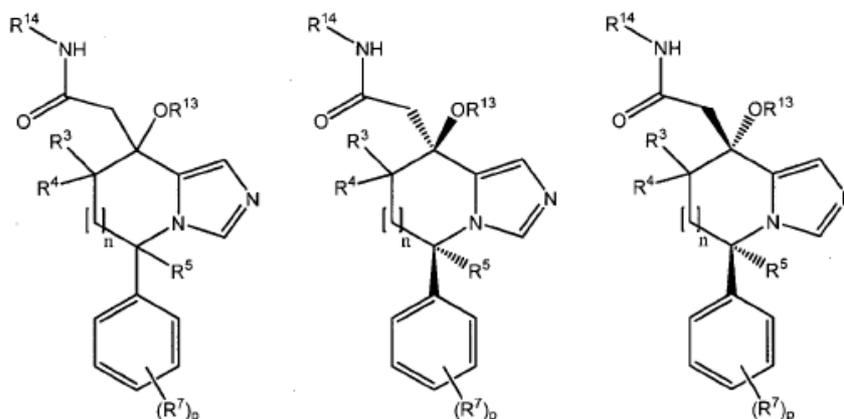


en donde s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R² es heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₀ o arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, en donde el arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R⁶; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R² es -CH₂C(O)NH-arilo C₆₋₁₀, -CH₂C(O)NH-heteroarilo, CH₂C(O)NH-heterociclilo, -CH₂C(O)heterociclilo, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)O-alquilo C₁₋₇, -CH₂C(O)NH-alquilo C₁₋₇, -CH₂C(O)NH-heterociclilo en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R⁶, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene la Fórmula IV, IVA o IVB:



en donde R^{14} es arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-7} , en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^6 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{1-7} o H y R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde p es 2, uno de R^7 es CN para y el otro es F orto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

11 11. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente efectivos seleccionados de un inhibidor de reductasa HMG-Co-A, un antagonista del receptor II de angiotensina, inhibidor de la enzima que convierte en angiotensina (ACE), un bloqueador de canal de calcio (CCB), un inhibidor de angiotensina dual que convierte enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente que recuce la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor endotelial, o un inhibidor del CETP.

12 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por aldosterona sintasa.

14 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por aldosterona sintasa.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad de aldosterona sintasa.

16 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipocalcemia, hipertensión, enfermedad de Conn, falla renal, falla renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome del cromosoma X, obesidad, nefropatía, infarto del miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, aumento en la formación de colágeno, fibrosis después de hipertensión y/o disfunción endotelial y remodelación después de hipertensión y/o disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades del hígado, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, dolores de cabeza por migraña, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, falla cardíaca diastólica, llenado diastólico deteriorado, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte cardíaca

súbita, fibrosis miocárdica y vascular, distensibilidad arterial deteriorada, lesiones necróticas de miocardio, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de fracción de eyección, lesiones cardiacas, hipertrofia de pared vascular, engrosamiento endotelial, o necrosis fibrinoide de las arterias coronarias.