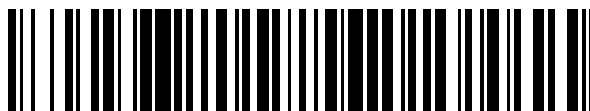


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 209**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2006 E 10175269 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2256118**

54 Título: **Derivados de imidazolo condensados para la inhibición de aromatasa y el tratamiento de enfermedades relacionadas con aldosterona**

30 Prioridad:

25.08.2005 US 711442 P

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

21.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KSANDER, GARY MICHAEL;
MEREDITH, ERIK;
MONOVICH, LAUREN G.;
PAPILLON, JULIEN;
FIROOZNIA, FARIBORZ y
HU, QI-YING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 209 T3

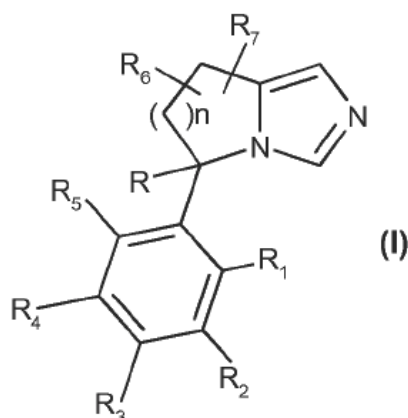
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 imidazolo condensados para la inhibición de aromatasa y el tratamiento de enfermedades relacionadas con aldosterona.

- 5 La presente invención se relaciona con derivados novedosos de imidazol tal como se define en las reivindicaciones las cuales están incluidas aquí como referencia y los ejemplos que se utilizan tal como inhibidores de la aldosterona sintasa y de la aromatasa, así como para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por la aldosterona sintasa o la aromatasa.

La presente divulgación como referencia provee un compuesto de fórmula (I)



10 en donde

n es 1, o 2, o 3;

15 R es hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, o (C₂-C₇) alquenilo, dicho(s) (C₁-C₇) alquilo y (C₂-C₇) alquenilo opcionalmente sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de -O-R₈ y -N(R₈)(R₉), en donde R₈ y R₉ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, acilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales es además sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, (C₁-C₇) alcoxi y (C₁-C₇) alquilo; o

20 R es -C(O)O-R₁₀, o --C(O)N(R₁₁)(R₁₂), en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, arilo, aril-(C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) haloalquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales es además sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, hidroxilo, (C₁-C₇) alcoxi, (C₁-C₇) alquilo, y arilo, en donde R₁₁ y R₁₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

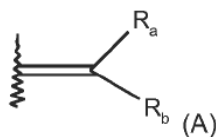
25 R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, halo, ciano, nitro, H₂N-, (C₁-C₇) haloalquilo, (C₁-C₇) alcoxi, (C₃-C₈) cicloalcoxi, ariloxi, arilo, heteroarilo, -C(O)OR₁₀, y -N(R₁₃)(R₁₄), dicho(s) (C₁-C₇) alquilo, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alcoxi, arilo y heteroarilo además opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de (C₁-C₇) alquilo, hidroxilo, halo, (C₁-C₇) alcoxi, nitro, ciano, (C₁-C₇) dialquilamino, (C₁-C₇) alcoxi-, (C₁-C₇) alquil-, y (C₁-C₇) haloalquilo, dicho(s) R₁₀ con los mismos significados definidos anteriormente, dicho(s) R₁₃ y R₁₄ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₇) haloalquilo, (C₁-C₇) haloalcoxi, arilo y ciano, con la condición de no más de tres de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son simultáneamente hidrógeno;

30 R₁₃ y R₁₄ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R y R₁ tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

35 R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) alcoxi, fenilo, o bencilo, en donde fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, (C₁-C₇) alcoxi y (C₁-C₇) alquilo;

cuando R_6 y R_7 están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) representada por la siguiente estructura:



5 en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) alcoxi, acilo, -COOR₁₅ o -COR₁₅, dicho(s) R_{15} es hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) haloalquilo, arilo, o -NH₂; o

cuando R_6 y R_7 están enlazados al mismo átomo de carbono, tomados juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

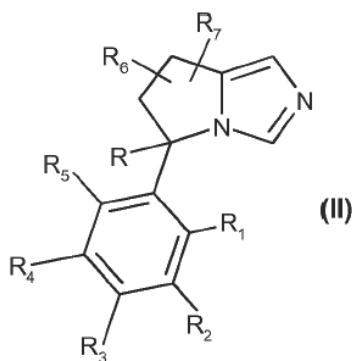
10 La presente divulgación también provee como referencia el compuesto de la fórmula (I), en donde R es hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenilo, -C(O)O-R₁₀, o -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), dicho(s) (C₁-C₄) alquilo y (C₂-C₄) alquenilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo, -NH₂, o (C₁-C₄) dialquilamino; en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquil-, (C₃-C₈) cicloalquilo, o (C₁-C₄) alquenilo, cada uno de los cuales es sustituido
15 opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, o (C₁-C₄) alcoxi; en donde R₁₁ y R₁₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, ciano, -NH₂, (C₁-C₄) dialquilamino, (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heteroarilo de 5-9 miembros, dicho(s) (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo y (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, -NH₂, ciano, nitro, (C₁-C₄) alcoxi-(C₁-C₄) alquil-, o (C₁-C₄) haloalquilo, con la condición de no más de tres de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son simultáneamente hidrógeno; R y R₁ tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

25 R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₄) alcoxi, fenilo, o bencilo, dicho(s) fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alquilo, o (C₁-C₄) alcoxi;

cuando R_6 y R_7 están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) descrita más arriba, en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, o (C₁-C₄) alquilo, o R_a y R_b tomados
30 juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

En una primera realización, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (II)



en donde

35 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los mismos significados como se definen para la fórmula (I) anterior, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Preferiblemente, la presente invención provee el compuesto de fórmula (II), en donde R es hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenilo, -C(O)O-R₁₀, o --C(O)N(R₁₁)(R₁₂), dicho(s) (C₁-C₄) alquilo y (C₂-C₄) alquenilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, --NH₂, o (C₁-C₄) dialquilamino;

en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquil-, (C₃-C₈) cicloalquilo, o (C₂-C₄) alquenilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, o (C₁-C₄) alcoxi; en donde R₁₁ y R₁₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

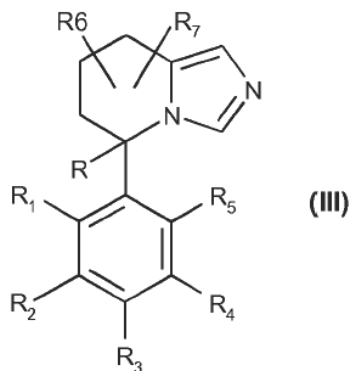
R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, ciano, --NH₂, (C₁-C₄) dialquilamino, (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heteroarilo de 5-9 miembros, dicho(s) (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo y (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, --NH₂, ciano, nitro, (C₁-C₄) alcoxi-(C₁-C₄) alquil-, o (C₁-C₄) haloalquilo, con la condición de no más de tres de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son simultáneamente hidrógeno; R y R₁ tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₄) alcoxi, fenilo, o bencilo, dicho(s) fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alquilo, o (C₁-C₄) alcoxi;

cuando R₆ y R₇ están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) descrita más arriba, en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, o (C₁-C₄) alquilo, o R_a y R_b tomados juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

La EP 0 426 225, WO93/15097 y la WO 2004/046145 divulga compuestos de imidazopiridina con o sin anillo de piridina hidrogenada el cual difiere de los compuestos de la presente invención:

En una segunda realización de la invención, la presente invención provee un compuesto de fórmula (III)



en donde

R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los mismos significados como se define en las reivindicaciones y más arriba, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Así, la presente invención provee el compuesto de fórmula (III), en donde R es hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenilo, -C(O)O-R₁₀, o --C(O)N(R₁₁)(R₁₂), dicho(s) (C₁-C₄) alquilo y (C₂-C₄) alquenilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo, --NH₂, o (C₁-C₄)- [(alquil)(alquil)N-];

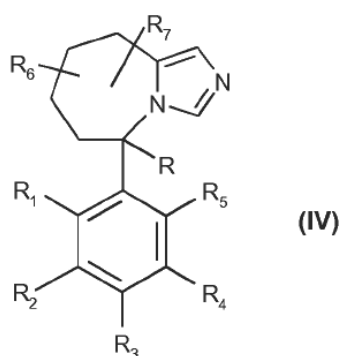
en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquil-, (C₃-C₈) cicloalquilo, o (C₂-C₄) alquenilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, o (C₁-C₄) alcoxi; en donde R₁₁ y R₁₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, ciano, $--NH_2$, (C₁-C₄) [(alquil)(alquil)N--], (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heteroarilo de 5-9 miembros, dicho(s) (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo y (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, $--NH_2$, ciano, nitro, (C₁-C₄) alcoxi-(C₁-C₄) alquil-, o (C₁-C₄) haloalquilo, con la condición de no más de tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son simultáneamente hidrógeno; R y R_1 tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₄) alcoxi, fenilo, o bencilo, dicho(s) fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alquilo, o (C₁-C₄) alcoxi;

cuando R_6 y R_7 están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) descrita más arriba, en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, o (C₁-C₄) alquilo, o R_a y R_b tomados juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

En otra realización de la invención, la presente invención provee un compuesto de fórmula (IV)



en donde

R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los mismos significados como aquellos definidos para la fórmula (III) más arriba o en las reivindicaciones o más adelante, o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Así, la presente invención provee el compuesto de fórmula (IV), en donde R es hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₂-C₄) alquenilo, $-C(O)O-R_{10}$, o $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$, dicho(s) (C₁-C₄) alquilo y (C₂-C₄) alquenilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C₁-C₄) alcoxi, halo, $--NH_2$, o (C₁-C₄) dialquilamino;

en donde R_{10} , R_{11} y R_{12} son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₄) alquil-, (C₃-C₈) cicloalquilo, o (C₂-C₄) alquenilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, o (C₁-C₄) alcoxi; en donde R_{11} y R_{12} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, ciano, $--NH_2$, (C₁-C₄) [(alquil)(alquil)N--], (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heteroarilo de 5-9 miembros, dicho(s) (C₁-C₄) alcoxi, (C₂-C₄) alquenilo, (C₁-C₄) alquilo y (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) alquilo, $--NH_2$, ciano, nitro, (C₁-C₄) alcoxi-(C₁-C₄) alquil-, o (C₁-C₄) haloalquilo, con la condición de no más de tres de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son simultáneamente hidrógeno; R y R_1 tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₄) alcoxi, fenilo, o bencilo, dicho(s) fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C₁-C₄) alquilo, o (C₁-C₄) alcoxi;

cuando R_6 y R_7 están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) descrita más arriba, en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, o (C₁-C₄) alquilo, o R_a y R_b tomados

juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

Para propósitos de interpretación de esta especificación, aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea apropiado, los términos usados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

- 5 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada. Preferiblemente el alquilo comprende 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, iso-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Tal como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo está definido aquí más arriba. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Tal como se usa aquí, el término "alcoxi inferior" se refiere a los grupos alcoxi que tienen aproximadamente 1-7 preferiblemente de forma aproximada 1-4 carbonos.

- 15 Tal como se usa aquí, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de desde 1 a 10 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada o cíclica o una combinación de los mismos, enlazados a la estructura progenitora a través de una funcionalidad carbonilo. Tal grupo puede ser saturado o insaturado, y alifático o aromático. Preferiblemente, R en el residuo acilo es alquilo, o alcoxi, o arilo, o heteroarilo. También preferiblemente, uno o más carbonos en el residuo acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre en tanto el punto de enlace al progenitor permanezca en el carbonilo. Ejemplos incluyen pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a acilo que contiene uno a cuatro carbonos.

- 25 Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos, saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalcoxi" se refiere a grupos --O--cicloalquilo.

- 35 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Preferiblemente, el arilo es un (C₆-C₁₀) arilo. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, HS-, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo y similares, en donde R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil- y similares.

- 40 Adicionalmente, el término "arilo" tal como se usa aquí, se refiere a un sustituyente aromático el cual puede ser un anillo aromático sencillo, o anillos aromáticos múltiples que están fusionados entre sí, enlazados covalentemente, o enlazados a un grupo común tal como una unidad estructural metileno o etileno. El grupo de enlazamiento común también puede ser un carbonilo como en benzofenona u oxígeno como en difeniléter o nitrógeno como en difenilamina.

- 45 Tal como se usa aquí, el término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- y similares.

Tal como se usa aquí, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, hereoarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, aril-O-, heteroaril-O-, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, o heterociclilo.

- 50 Tal como se usa aquí, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.

Tal como se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, completamente saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo

- monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, los cuales tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o átomo de carbono.
- Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo y similares.
- Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroidolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinil] o furo[2,3-b]piridinil), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinil), ftalazinilo y similares.
- Grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo y similares.
- El término "heterociclilo" adicionalmente se refiere a grupos heterocíclicos tal como se definen aquí sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de los grupos consistentes de los siguientes:
- (a) alquilo;
 - (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
 - (c) halo;
 - (d) oxo, esto es, =O;
 - (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
 - (f) alcoxi;
 - (g) cicloalquilo;
 - (h) carboxi;
 - (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
 - (j) alquil-O-C(O)--;
 - (k) mercapto;
 - (l) nitro;
 - (m) ciano;
 - (n) sulfamoilo o sulfonamido;
 - (o) arilo;
 - (p) alquil-C(O)-O--;
 - (q) aril-C(O)-O--;
 - (r) aril-S--;
 - (s) ariloxi;
 - (t) alquil-S--;
 - (u) formilo, esto es, HC(O)--;

(v) carbamoilo;

(w) aril-alquil--; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH--, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

- 5 Tal como se usa aquí, el término "sulfamoilo" se refiere a $H_2NS(O)_2$ -, alquil-NHS(O) $_2$ -, (alquil) $_2NS(O)_2$ -, aril-NHS(O) $_2$ -, alquilo(aril)-NS(O) $_2$ -, (aril) $_2NS(O)_2$ -, heteroaril-NHS(O) $_2$ -, aralquil-NHS(O) $_2$ -, heteroaralquil-NHS(O) $_2$ - y similares.

Tal como se usa aquí, el término "ariloxi" se refiere tanto un grupo --O-arilo y un --O- heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están definidos aquí.

- 10 Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo de 5-14 miembros monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-7 miembros. Grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

- 15 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrol[1,2-b][2]benzazapínilo. Grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

- 35 Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico.

Tal como se usa aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se usa aquí, el término "acilamino" se refiere a acil-NH--, en donde "acilo" está definido aquí.

Tal como se usa aquí, el término "alcoxycarbonilo" se refiere a alcoxi-C(O)--, en donde alcoxi está definido aquí.

- 40 Tal como se usa aquí, el término "alcanoilo" se refiere a alquil-C(O)--, en donde alquilo está definido aquí.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquenoilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los grupos alquenoilo tienen preferiblemente desde aproximadamente 2 a 8 átomos de carbono.

- 45 Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo tal como se define aquí, que es sustituido por uno o más grupos halo tal como se define aquí. Preferiblemente el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos haloátomos o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con haloátomos.

Tal como se utiliza aquí, el término "haloalcoxi" se refiere a un haloalquil-O-, en donde haloalquilo está definido aquí.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilamino" se refiere a un alquil-NH-, en donde alquilo es como se define aquí.

Tal como se utiliza aquí, el término "dialquilamino" se refiere a (alquil) (alquil)-N-, en donde alquilo es como se define aquí.

- 5 Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También tal como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede ser unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superimponibles una de otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares una de otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la cual ellos hacen rotar un plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Adicionalmente, los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados por el tiempo de retención (t_r) de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral. Algunos de los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden ser preparados utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos 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-. Se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas.

- Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilos o grupos similares a los mismos. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden ser derivadas las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), la cual se incorpora aquí como referencia.

- 55 Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes para el retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes para desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como es conocido para una persona de experiencia normal en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329, incorporada aquí

como referencia). Excepto el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o mejorará los síntomas, hará disminuir o retardar la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión bien sea de aldosterona sintasa o aromatasas.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere por ejemplo a primates (por ejemplo humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

Tal como se utiliza aquí, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier desarreglo o anomalía de una función; un estado mórbido físico o mental. Véase el Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

Tal como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o enfermedad dados, o un descenso significativo en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. Preferiblemente, la condición es debida a la expresión anormal de la aldosterona sintasa o aromatasas y la actividad biológica o proceso está asociado con la expresión anormal de la aldosterona sintasa o aromatasas.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, el cual puede no ser discernible por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente (por ejemplo estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la prevención o retardo de la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, el término "anormal" se refiere a una actividad o característica que difiere de una actividad característica normales.

Tal como se utiliza aquí, el término "actividad anormal" se refiere a una actividad que difiere de la actividad del gen o proteína tipo silvestre o nativo, o que difiere de la actividad del gen o proteína en un sujeto saludable. La actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. En una realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (bien sea sobre o sub) de ARNm transcrito desde un gen. En otra realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (bien sea sobre o sub) de un polipéptido a partir de un gen. En otra realización, la actividad anormal se refiere a un nivel de ARNm o de un polipéptido que es diferente de un nivel normal de dicho ARNm o polipéptido en aproximadamente 15%, aproximadamente 25%, aproximadamente 35%, aproximadamente 50%, aproximadamente 65%, aproximadamente 85%, aproximadamente 100% o mayor. Preferiblemente, el nivel anormal de ARNm o polipéptido puede ser más alto o más bajo que el nivel normal de dicho ARNm o polipéptido. Aún en otra realización, la actividad anormal se refiere a la actividad funcional de una proteína que es diferente de una actividad normal de la proteína tipo silvestre, debido a mutaciones en el gen correspondiente. Preferiblemente, la actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. Las mutaciones pueden estar en la región de codificación del gen o regiones no codificadoras tales como regiones promotoras transcripcionales. Las mutaciones pueden ser sustituciones, eliminaciones, inserciones.

Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. La indicación de rangos de valores aquí pretende únicamente servir como un método de simplificación para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del rango. A menos que se indique otra cosa aquí, cada valor individual está incorporado en la especificación como si fuera citado individualmente aquí. Todos los métodos aquí descritos pueden llevarse a cabo de cualquier manera adecuada a menos que se indique otra cosa aquí o sea contradicho de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo "tal como") provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma. Ninguna expresión en la especificación debe considerarse como indicación de un elemento esencial no reivindicado para la práctica de la invención.

Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans (E)-. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los

mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermediarios puede ser resuelto en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la unidad estructural imidazolilo puede ser empleada entonces para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O, O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

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

Cuando un grupo básico está presente en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden ser convertidos en sales de adición ácida de los mismos, en particular, sales de adición ácida, con la unidad estructural imidazolilo de la estructura, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se forman con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico. Ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos (C₁-C₄) alcanocarboxílicos, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos (C₁-C₄) alquilsulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos los cuales son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno. Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

Cuando un grupo ácido está presente en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden ser convertidos en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris (hidroximetil) metilamina, sales de dicitclohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales pueden formarse utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estos últimos, las sales pueden precipitarse con éteres, por ejemplo dietil éter. Las sales resultantes pueden ser convertidas en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden ser utilizadas para purificación de los compuestos obtenidos.

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

La presente divulgación por referencia también provee profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas para hacer y utilizar profármacos son bien conocidos por los experimentados en la técnica. Los profármacos pueden ser divididos conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, California, 2001). En general, los profármacos y/o precursores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como los productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto fármaco activo involucra un proceso metabólico o reacción que es de uno de los siguientes tipos:

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

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

3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos resultantes de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de moléculas de haluro de hidrógeno, y otras tales reacciones.

Los profármacos portadores son compuestos fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la ingestión y/o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco transportador, la unión entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Véase, Cheng et al., US20040077595, solicitud serie No. 10/656,838, incorporada aquí como referencia. Tales profármacos portadores frecuentemente son ventajosos para fármacos administrados oralmente. Los profármacos portadores pueden ser usados, por ejemplo, para mejorar uno o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad incrementada al sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de propiedades organolépticas o físico químicas indeseables). Por ejemplo, la lipofilicidad puede ser incrementada por la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de grupos ácidos carboxílicos con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Profármacos de ejemplos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Se prefieren derivados éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior ω -(amino, mono- o di- alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior α -(alcanoiloxi inferior, alcoxi carbonilo inferior o di- alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo los cuales son escindidos por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados con ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan y Little) divulgan profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

A la vista de la cercana relación entre los compuestos, los compuestos en la forma de sus sales y los profármacos, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención se entiende como referencia también a los correspondientes profármacos de los compuestos de la presente invención, según sea apropiado y expeditivo.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención (siempre que sea mencionado significa los abarcados por las reivindicaciones) tienen propiedades farmacológicas valiosas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de aldosterona sintasa. La aldosterona sintasa (CYP11 B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en el córtex adrenal, esto es, la conversión de la 11-desoxicorticosterona a aldosterona. Se ha demostrado que la aldosterona sintasa se expresa en todos los tejidos cardiovasculares tales como el corazón, cordón umbilical, arterias mesentéricas y pulmonares, aorta, endotelio y células vasculares. Además, la expresión de la aldosterona sintasa está correlacionada cercanamente con la producción de aldosterona en células. Se ha observado que las elevaciones en las actividades de la aldosterona o en los niveles de aldosterona inducen diferentes enfermedades tales como fallo cardíaco congestivo, fibrosis cardíaca o del miocardio, fallo renal, hipertensión, arritmia ventricular y otros efectos adversos, etc., y que la inhibición de la aldosterona o de la aldosterona sintasa sería una metodología terapéutica útil. Véase, por ejemplo, Ulmschneider et al. "Development and evaluation of a pharmacophore model for inhibitors of aldosterone synthase (CYP11B2)," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 25-30 (2006); Bureik et al., "Development of test systems for the discovery of selective human aldosterone synthase (CYP11B2) y 11 β -hidroxilase (CYP11B1) inhibitors, discovery of a new lead compound for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension," *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217: 249-254 (2004); Bos et al., "Inhibition of catecholamina-induced cardiac fibrosis by an aldosteron antagonist," *J. Cardiovascular Pharmacol*, 45(1): 8-13 (2005); Jaber y Madias, "Progression of chronic kidney disease: can it be prevented o arrested?" *Am. J. Med.* 118(12): 1323-1330 (2005); Khan y Movahed, "The role of aldosterona y aldosterona-receptor antagonists in heart failure," *Rev.*

Cardiovasc Med., 5(2): 71-81 (2004); Struthers, "Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment," *Curr. Heart Fail.*, 1(4): 171-175(2004); Harris y Rangan, "Retardation of kidney failure - applying principles to practice," *Ann. Acad. Med. Singapore*, 34(1): 16-23 (2005); Arima, "Aldosterone and the kidney: rapid regulation of renal microcirculation," *Steroids*, online publication November 2005; Brown, "Aldosterone y end-organ damage," *Curr. Opin. Nephrol Hypertens*, 14:235-241 (2005); Grandi, "Antihypertensive therapy: role of aldosterone antagonists," *Curr. Pharmaceutical Design*, 11: 2235-2242 (2005); Declayre y Swynghedauw, "Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 1577-1584 (2002). De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención como inhibidores de la aldosterona sintasa, también son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por aldosterona sintasa o que responden a la inhibición de aldosterona sintasa. En particular, los compuestos de la presente invención como inhibidores de la aldosterona sintasa son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizados por actividad anormal de aldosterona sintasa. Preferiblemente, los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico,estenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades cardíacas coronarias, inflamación, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o del miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

De acuerdo con una realización específica de la invención, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de aromatasa. La aromatasa es una enzima del citocromo P450 que juega un papel central en la biosíntesis extragonadal de estrógenos tales como estradiol, estrona y estrol, y está ampliamente distribuida en el tejido muscular y adiposo (Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Fineberg SE, 1977, *J. Clin Endocrinol Metab* 45:1134 - 1145). Se ha confirmado que un incremento en la actividad de la aromatasa está asociado con trastornos o enfermedades dependientes del estrógeno. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizados por la expresión anormal de aromatasa. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad dependientes de la aromatasa. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad dependiente del estrógeno seleccionados de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinos, sangrado uterino disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad ovárica poliquística, infertilidad, enfermedad de seno fibroquístico, cáncer de seno y mastopatía fibroquística.

Adicionalmente, la presente divulgación provee.

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

- (para referencia) el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediadas por aldosterona sintasa, o que responden a la inhibición de la aldosterona sintasa, o caracterizados por actividad o expresión anormal de la aldosterona sintasa.

- (como realización de la invención) el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por aromatasa, o que responden a la inhibición de la aromatasa, o que se caracterizan por actividad o expresión anormal de la aromatasa.

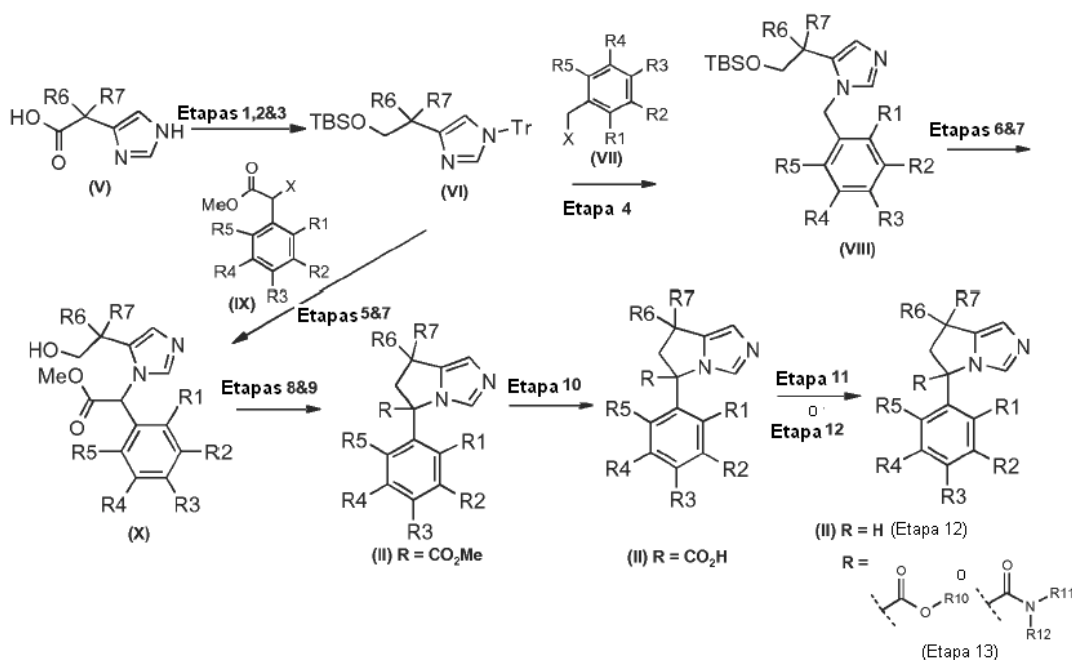
- (como realización de la invención) el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico,estenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades cardíacas coronarias, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o del miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial

- (para referencia) el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinos, sangrado uterino disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad ovárica poliquística, infertilidad, enfermedad del seno fibroquística, cáncer de seno y mastopatía fibroquística.

Los compuestos de la fórmula (I)-(IV) pueden prepararse por los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

En general, los compuestos de la fórmula (II) de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1, el cual contiene 13 etapas.

Esquema 1



En cuanto a las etapas individuales en el esquema anterior, la etapa 1 involucra la introducción de un grupo protector adecuado sobre el N1 del imidazol de (V), preferiblemente trifenilmetilo, haciendo reaccionar (V) con un reactivo adecuado tal como cloruro de trifenilmetilo, en la presencia de piridina. La etapa 2 involucra la reducción del ácido carboxílico con un reactivo reductor adecuado preferiblemente el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. La etapa 3 involucra la protección del alcohol resultante de la etapa 2 como un éter de sililo, preferiblemente como éter de t-butildimetilsililo, con un reactivo adecuado tal como cloruro de t-butildimetilsililo en la presencia de una base adecuada, preferiblemente Et_3N o imidazol, y un solvente aprótico, preferiblemente DMF o CH_2Cl_2 para proveer (VI).

Alternativamente (VI) puede ser preparado a partir de (V) mediante una secuencia de cuatro etapas. En la etapa 1 (V) se convierte al correspondiente metil éster por reacción con metanol en la presencia de un ácido, preferiblemente HCl. La etapa 2 involucra la protección del N1 del imidazol, preferiblemente con trifenilmetilo, por reacción con cloruro de trifenilmetilo en la presencia de una base adecuada, preferiblemente Et_3N . La etapa 3 involucra la reducción del éster formado en la etapa 1 por reacción con un reactivo reductor adecuado, preferiblemente LiAlH_4 , en un solvente aprótico, preferiblemente THF. La etapa 4 involucra la protección de la unidad estructural alcohol resultante como un éter de sililo como se describe en la etapa 3 del párrafo precedente para proveer (VI).

La etapa 4 involucra la reacción de un (VI) con el reactivo alquilante apropiado (VII), tal como $\text{X} = \text{Br}$, en un solvente aprótico, preferiblemente CH_3CN para proveer (VIII). Los agentes alquilantes (VII) o (IX) pueden prepararse por tratamiento con el correspondiente derivado de éster del ácido tolueno o fenil acético con un agente bromador adecuado, por ejemplo NBS, en la presencia de un iniciador de radicales adecuado, tal como AIBN o peróxido de benzoilo. Alternativamente, los agentes alquilantes (VII) pueden ser generados por conversión de un alcohol bencílico sustituido al correspondiente haluro por tratamiento, por ejemplo, con CBr_4 y PPh_3 .

La etapa 6 involucra la reacción de (VIII) con una base adecuada, preferiblemente LHMDS, y un reactivo electrofílico adecuado, preferiblemente cianometilformiato o clorometilformiato. La etapa 7 involucra la eliminación del grupo protector t-butildimetilsililo por tratamiento con ácido, preferiblemente HCl, para proveer el éster (X).

Alternativamente (X) puede ser preparado por alquilación de (VI) con un agente alquilante apropiado (IX), preferiblemente donde $\text{X} = \text{Br}$, mostrado en la etapa 5 seguido por la eliminación del grupo protector sililo como se describe en la etapa 7.

La etapa 8 involucra la conversión del alcohol (X) a un grupo saliente adecuado, preferiblemente mesilato, haciendo reaccionar (X) con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, preferiblemente Et_3N , y un solvente aprótico, preferiblemente CH_2Cl_2 .

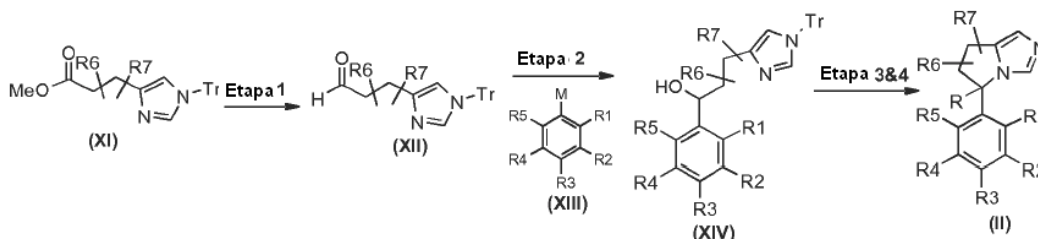
La etapa 9 involucra la reacción intramolecular por reacción del mesilato de la etapa 8 con una base adecuada, preferiblemente Et_3N , en un solvente aprótico polar, preferiblemente DMF o CH_3CN , para proveer compuestos de la fórmula (I) donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{alquilo}$.

Adicionalmente, los compuestos de la etapa 9 donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{alquilo}$, pueden ser tratados con un alcóxido metálico adecuado, preferiblemente hidróxido de litio en un solvente, por ejemplo, H_2O y THF, para proveer compuestos de la etapa 10 donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$. La etapa 11 involucra la descarboxilación de los compuestos, donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ por calentamiento en un solvente adecuado, preferiblemente DMSO, para proveer los compuestos de la etapa 12 donde $\text{R} = \text{H}$.

Pueden prepararse compuestos adicionales de la fórmula (I) a partir de la conversión del ácido carboxílico (I), donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$, en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con un reactivo clorador adecuado, preferiblemente cloruro de oxalilo, en un solvente aprótico, preferiblemente CH_2Cl_2 . El cloruro de ácido obtenido se hace reaccionar entonces con el nucleófilo apropiado, preferiblemente un alcohol o una amina, en la presencia de una base adecuada para proveer compuestos de la fórmula (I) donde $\text{R} = \text{CO}_2\text{R}_{10}$ o $\text{CO}_2\text{NR}_{11}\text{NR}_{12}$ (etapa 12).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) de la invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 2, el cual contiene cuatro etapas.

Esquema 2



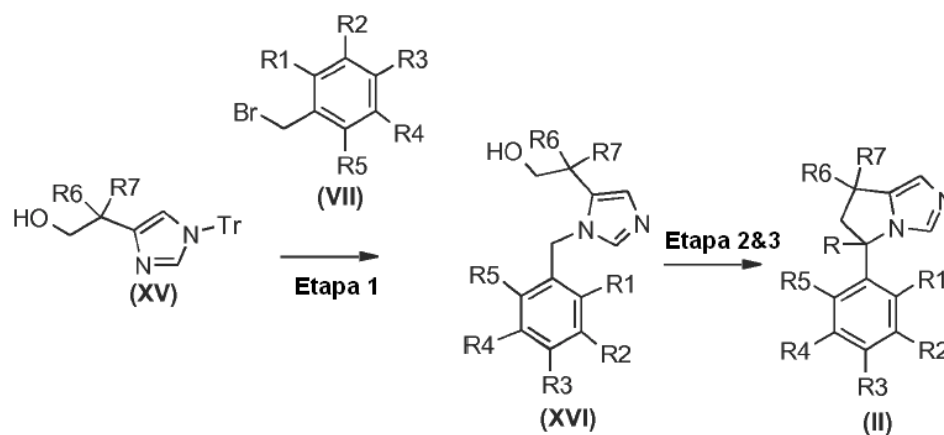
En cuanto a las etapas individuales en el Esquema 2 anterior, la etapa 1 involucra la reducción del éster carboxílico conocido (XI) al correspondiente aldehído (XII) por tratamiento con un reactivo reductor adecuado, preferiblemente DIBAL-H, y un solvente aprótico, preferiblemente CH_2Cl_2 . La etapa involucra la reacción de un aldehído (XII) con un reactivo organometálico apropiado (XIII), preferiblemente donde $\text{M} = \text{Li}, \text{MgBr}$ o MgCl , para proveer el alcohol (XIV). Los reactivos organometálicos (XIII) se obtienen a partir de fuentes comerciales o se generan bajo condiciones estándar mediante la acción de una base fuerte, por ejemplo, $n\text{-BuLi}$.

La etapa 3 involucra la conversión de la unidad estructural alcohol en (XIV) a un grupo saliente, preferiblemente mesilato, por reacción de (XIV) con el cloruro de metanosulfonilo, y una base adecuada, preferiblemente Et_3N , en un solvente, preferiblemente CH_2Cl_2 . La etapa 4 involucra la alquilación intramolecular N3 del imidazol por calentamiento del mesilato preparado en la etapa 3 en un solvente aprótico polar, preferiblemente CH_3CN o DMF para proveer compuestos de la fórmula (II).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) de la invención pueden ser preparados a partir de otros compuestos de la fórmula (II), donde R_1, R_2 , o R_3 representan un halógeno o un pseudohalógeno, por ejemplo bromuro o triflato por acoplamiento catalizado por paladio o cobre de un alquilo, alqueno o un ácido aril borónico, éster borónico o boroxina; organoestannano; organozinc; alcóxido metálico; alcohol; amida; o similares para producir el correspondiente análogo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, o acilamino. Estas transformaciones involucran la conversión de compuestos de la fórmula (II) donde R_1, R_2 y/o R_3 pueden ser iguales a halógeno o pseudohalógeno, tales como Br, los compuestos de la fórmula (II) donde R_1, R_2 y/o R_3 pueden ser alquilo o arilo por acoplamiento cruzado de Suzuki con un ácido borónico, o similares, en la presencia de un catalizador, preferiblemente $\text{Pd(PPh}_3)_4$, una base, preferiblemente hidróxido de potasio y carbonato de sodio, para proveer compuestos de la fórmula (II). Compuestos adicionales de la fórmula (II) se preparan a partir de compuestos existentes de la fórmula (II) por manipulación independiente de radicales $\text{R}, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$, y R_5 por métodos conocidos para los experimentados en la técnica, tales como, por ejemplo, la reducción de un grupo nitro a una anilina o la reducción de un éster a un alcohol.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) de la invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 3, el cual contiene tres etapas.

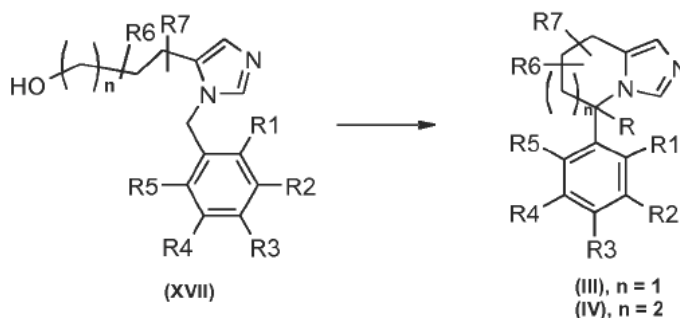
Esquema 3



En cuanto a las etapas individuales en el Esquema 3, la etapa 1 involucra la alquilación del N3 del imidazol (XV) con electrófilos (VII) para proveer (XVI). La etapa 2 involucra la conversión del alcohol de (XVI) a un grupo saliente, preferiblemente cloruro, por reacción con un reactivo de cloración adecuado, preferiblemente cloruro de tionilo. La etapa 3 involucra la alquilación intramolecular por reacción de cloruro resultante de la etapa 2 con una base, preferiblemente LDA, para proveer compuestos de la fórmula (II) en donde R = H.

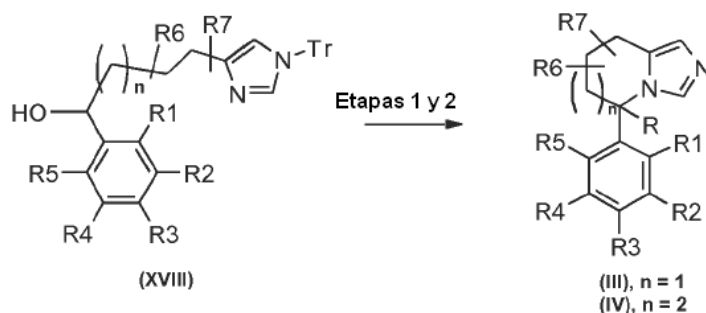
En general, los compuestos de la invención de la fórmula (III) o (IV) pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 4 por analogía con la ciclización descrita anteriormente como etapas 2 y 3 en el Esquema 3 para la preparación de (II), por ejemplo, por conversión de un alcohol (XVII) a un grupo saliente adecuado, preferiblemente cloruro generado por tratamiento con SOCl_2 , seguido por desprotonación con una base fuerte, tal como t-BuOK, LDA o LHMDs, o similares, para efectuar la ciclización del anión resultante sobre el grupo saliente.

Esquema 4



Alternativamente, los compuestos de la fórmula (III) o (IV) de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5, por conversión de un alcohol secundario (XVIII) a un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cloruro o mesilato (etapa 1), y ciclización intramolecular subsecuente (etapa 2) por analogía con las etapas 3 y 4 del Esquema 2 anterior.

Esquema 5

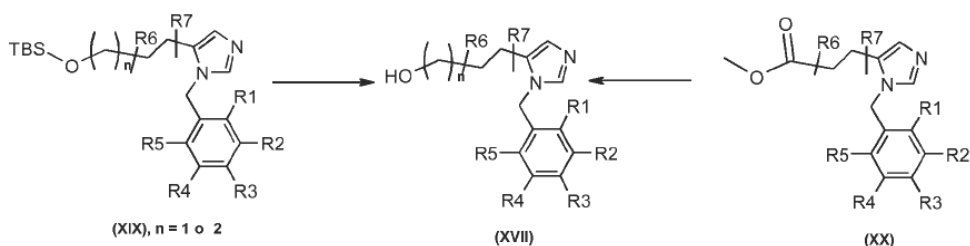


Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (III) o (IV) de la invención se preparan a partir de compuestos existentes de las fórmulas (III) o (IV) por manipulación independiente de los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ por métodos conocidos para los experimentados en la técnica, tales como, por ejemplo, reducción de un grupo nitro a una anilina o reducción de un éster a un alcohol. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (III) o (IV) pueden prepararse a partir de otros compuestos de la fórmula (III) o (IV), donde R₁, R₂ o R₃ representan un halógeno o un pseudohalógeno, por ejemplo bromuro o triflato por acoplamiento catalizado por paladio o cobre de un alquilo, alqueno o ácido aril borónico, éster borónico o boroxina; organoestannano; organozinc; alcóxido metálico; alcohol; amida o similares para producir el correspondiente análogo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi o acilamino. Estas transformaciones involucran la conversión de compuestos de las fórmulas (III) o (IV) donde R₁, R₂ y/o R₃ puede ser iguales a un halógeno o pseudohalógeno, tal como Br, a compuestos de la fórmula (III) o (IV) donde R₁, R₂ y/o R₃ pueden ser alquilo o arilo por acoplamiento cruzado de Suzuki con un ácido borónico, o similares, en la presencia de un catalizador, preferiblemente Pd(PPh₃)₄, una base, preferiblemente hidróxido de potasio y carbonato de sodio, para proveer compuestos de la fórmula (III) o (IV). Compuestos adicionales de las fórmula (III) o (IV) se generan por tratamiento de los compuestos (III) o (IV) donde R = H con una base fuerte, por ejemplo LHMDs, seguido por un electrófilo adecuado, por ejemplo yoduro de metilo o bromuro de alilo para dar los compuestos de la fórmula (III) o (IV) donde R no es igual a H.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se generan a partir de compuestos existentes de la fórmula (I) donde R y R₁ no son iguales a H y R y R₁ puede hacerse reaccionar para formar compuestos donde R y R₁ juntos comprenden un anillo.

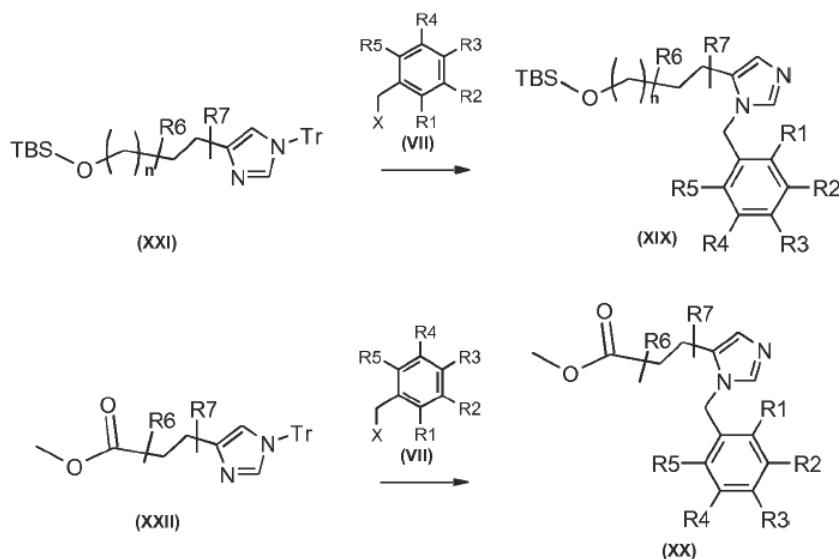
Los alcoholes intermedios (XVII) se preparan por desprotección de un éter de sililo (XIX), preferiblemente un éter de TBS, bajo condiciones por ejemplo ácidas, o por reducción del éster análogo (XX), preferiblemente con NaBH₄ de acuerdo con el Esquema 6.

Esquema 6



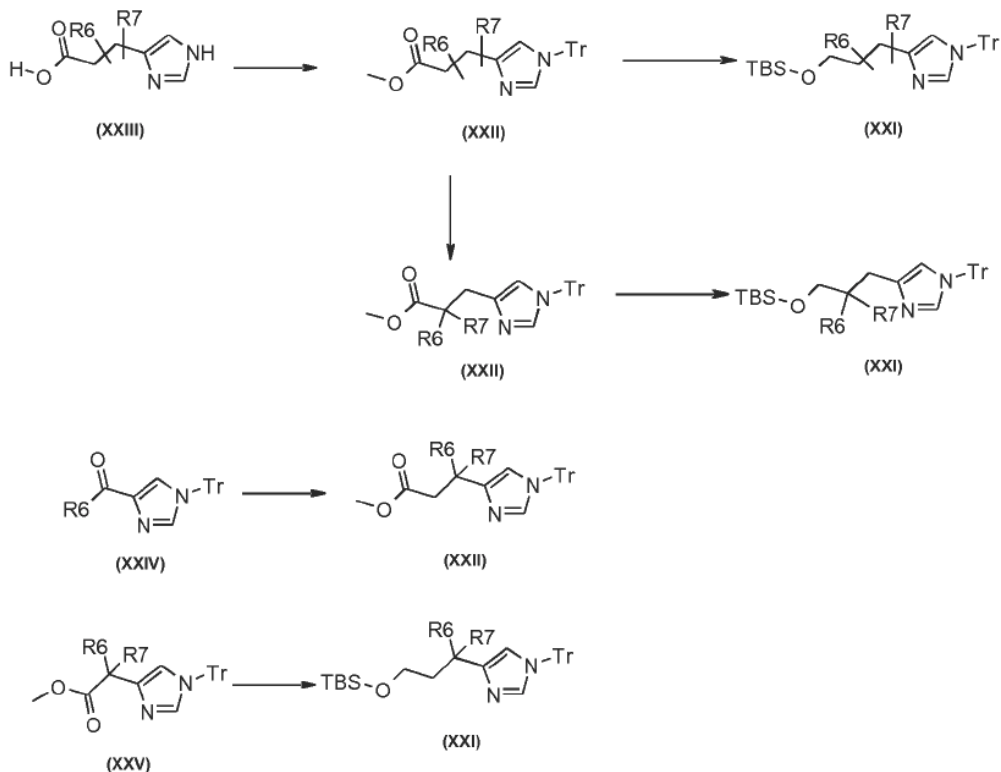
Los éteres (XIX) y ésteres (XX) se generan durante una N-alquilación de imidazoles adecuadamente protegidos (XXI) o (XXII), respectivamente, utilizando un electrófilo adecuado (VII) de acuerdo con el Esquema 7.

Esquema 7



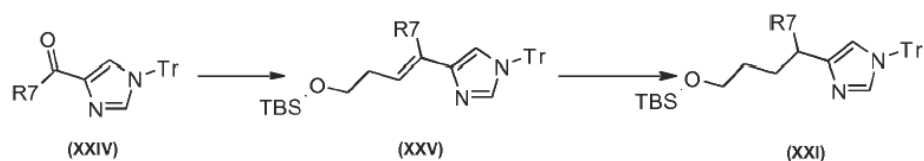
Los intermediarios imidazol N-protegidos (XXI) y (XXII) se preparan de acuerdo con el Esquema 8. La esterificación del ácido (XXIII) con un alcohol, preferiblemente metanol o etanol bajo condiciones ácidas seguida por protección del nitrógeno del imidazol, preferiblemente como análogo del N-tritilo da (XXII), con R_6 y R_7 iguales a hidrógeno. La reducción de (XXII) al alcohol mediante un agente reductor adecuado, preferiblemente NaBH_4 , seguida por protección a medida que el éter TBS da (XXI). Los ésteres (XXII) donde R_6 y R_7 no son ambos hidrógeno se generan por alquilación de ésteres (XXII) con un electrófilo adecuado, por ejemplo, un bromuro de bencilo, bajo condiciones básicas. La conversión del éster (XXII) al éter (XXI) con R_6 y R_7 no puede efectuar la hidrogenación de ambos por reducción y protección del alcohol resultante por analogía con lo anterior. Los sustituyentes R_6 y/o R_7 no iguales a hidrógeno pueden ser introducidos en el carbono adyacente al imidazol por tratamiento del éster (XXV) con una base adecuada, por ejemplo LDA, y un electrófilo, tal como yoduro de metilo. Los ésteres (XXII) donde R_7 es igual a H pueden ser generados por la olefinación de Wittig de las cetonas (XXIV) por analogía con los métodos delineados en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12 (9), 2273. La reducción subsecuente de la unidad estructural olefínica con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, utilizando un catalizador de paladio produce el éster (XXII). Los ésteres (XXV) se producen por alquilaciones de ésteres (XXV) donde R_6 y/o R_7 son hidrógeno bajo condiciones básicas en la presencia de un electrófilo adecuado, por ejemplo, yoduro de metilo. La homologación del éster (XXV) para éter (XXI) puede ser lograda por reducción con un reactivo adecuado, tal como LAH seguido por la oxidación al aldehído, el tratamiento del aldehído con el vacío generado del cloruro de metoximetil trifenilfosfonio para producir el aldehído homólogo. La reducción del aldehído y la protección subsecuente del alcohol produce éteres (XXI).

Esquema 8



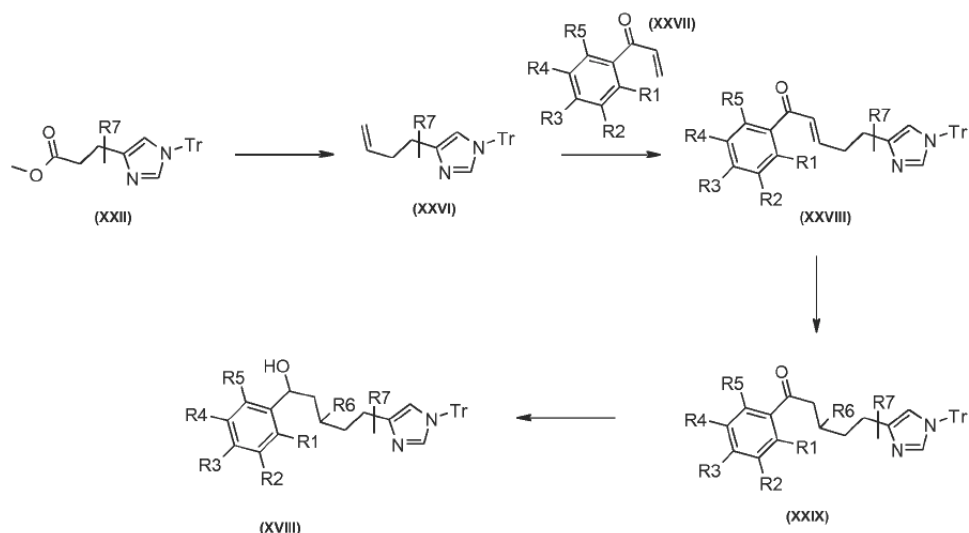
Los compuestos de la invención de la fórmula (IV) donde R_7 es como se definió anteriormente, se preparan a partir de aldehído o cetona (XXIV), mediante la olefinación de Wittig utilizando una sal de fosonio adecuadamente sustituida, por ejemplo, bromuro de 3-(*tert*-butildimetilsililo)propilo trifenilfosfonio en presencia de una base, preferiblemente *n*-BuLi de acuerdo con el Esquema 9. La reducción de las olefinas resultantes produce el éter saturado (XXI) con R_6 igual a hidrógeno, el cual puede ser N-alquilado con un bromuro de (VII) para llevar análogamente la etapa 4 delineada en el Esquema 1 para la conversión de (VI) a (VIII).

Esquema 9



Adicionalmente, el sustituyente R_6 que no es igual a hidrógeno puede ser introducido a los compuestos de la fórmula (IV) de acuerdo con el Esquema 10 por conversión del éster (XXII) a una olefina (XXVI) en un proceso de tres etapas: 1) reducción del alcohol primario, oxidación de Swern hasta el aldehído y 3) conversión de la olefina (XXVI) por olefinación de Wittig. La metátesis cruzada de la olefina (XXVI) con enona (XXVII) utilizando catalizador de Grubbs de segunda generación provee la enona (XXVIII) la cual sufre la adición conjugada mediada por cobre con un nucleófilo adecuado, tal como un reactivo alquilzinc para dar la cetona saturada (XXIX). La reducción de (XXIX) con un reactivo adecuado, tal como NaBH_4 , proporciona un alcohol secundario (XVIII).

Esquema 10



En general, los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos para los experimentados en la técnica de resolución de mezclas racémicas, tal como por formación y recristalización de sales diastereoméricas o por cromatografía quiral o separación por HPLC utilizando fases estacionarias quirales.

En los compuestos de partida e intermediarios que se convierten en los compuestos de la invención en una forma aquí descrita, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, están protegidos opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los aminoprotectidos, los tiol, los carboxilo y grupos hidroxilo son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones moderadas en los grupos tiol, carboxilo e hidroxilo amino libres, sin el marco molecular que está siendo destruido o sin que tomen lugar otras reacciones en cadena indeseadas.

El propósito de introducir los grupos protectores es proteger los grupos funcionales frente reacciones no deseadas con componentes de la reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. Las necesidades y selección de los grupos protectores para una reacción en particular es conocida por los experimentados en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), siendo la estructura y estabilidad en la molécula de la cual el sustituyente se convierte en una parte, y las condiciones de reacción.

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

Las reacciones antes mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en la presencia o ausencia de un diluyente, preferiblemente, de tal forma que sean inertes a los reactivos y a los solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a temperaturas bajas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes usados, a una presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se fijan en los Ejemplos ilustrativos anexos.

La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los procesos presentes, con respecto a la preparación de los compuestos de la invención, en los cuales un producto intermediario obtenible en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en el cual los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en el cual los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos conocidos en general *per se*.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración

rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden hacerse en una forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también

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

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

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las 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 de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de aglomeración, 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 por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación y recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente de manera aproximada 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aspersiones para el sol y similares. Son particularmente adecuados así para uso en formulaciones tópicas,

incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo 5%) es aceptada ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para estimular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado puesto que la humectación y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la manufactura, manipulación, empaque, almacenamiento, embarque y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humectación y/o humedad durante la manufactura, empaque y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan preferiblemente utilizando materiales de los que se sabe evitan la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo viales), paquetes de blíster y paquetes de bandas.

La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, bien sea solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva según se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen al menos uno o dos o más seleccionados de los siguientes grupos:

(i) antagonista del receptor II de la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ii) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

(iv) bloqueador del canal de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) inhibidor dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) inhibidor de la renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ix) un imitador de ApoA-I;

(x) un agente antidiabético;

(xi) un agente reductor de la obesidad;

(xii) un bloqueador del receptor de aldosterona;

(xiii) un bloqueador del receptor de endotelina;

(xiv) un inhibidor de CETP;

(xv) un inhibidor de la bomba de la membrana de Na-K-ATPasa;

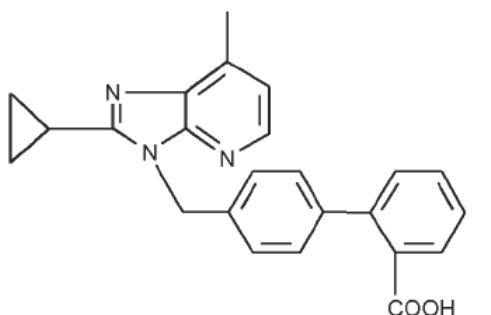
(xvi) un bloqueador del receptor beta adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico;

(xvii) un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP), y

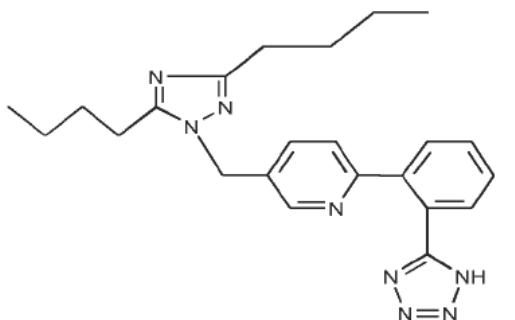
(xviii) un agente ionotrópico.

- 5 Se entiende que un antagonista del receptor II de la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo del receptor AT₁ del receptor II de la angiotensina pero no da como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como hipertensivos para el tratamiento de fallo cardíaco congestivo.

- 10 La clase de antagonistas de receptor de AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, prefiriéndose esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo consistente de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, saprisartan, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula

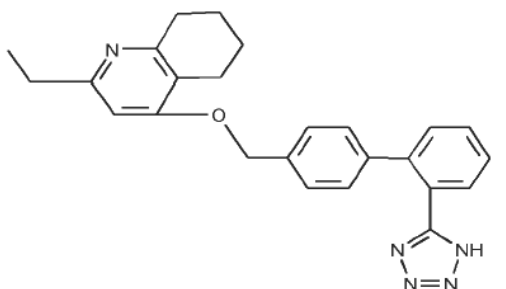


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



15

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



o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Antagonista del receptor AT₁ preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inhibidores de HMG-Co-A reductasa (también llamados inhibidores de la beta-hidroxibeta-metilglutaril-coenzima-A reductasa) se entiende que son aquellos agentes activos que pueden ser utilizados para disminuir los niveles de lípidos incluyendo el colesterol en la sangre.

La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa comprenden compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo consistente de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatina, y velostatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos fluvastatina y pitavastatin o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I a angiotensina II con los así llamados inhibidores ACE (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y también hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de fallo cardiaco congestivo.

La clase de inhibidores ACE incluye compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo consistente de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxetopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos benazepril y enalapril.

La clase de los CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP tales como CCB tipo diltiazem y tipo verapamil.

Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un representante de DHP seleccionado del grupo consistente de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo consistente de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se utilizan terapéuticamente como, por ejemplo antihipertensivos, antiangina pectoris y antiarrítmicos.

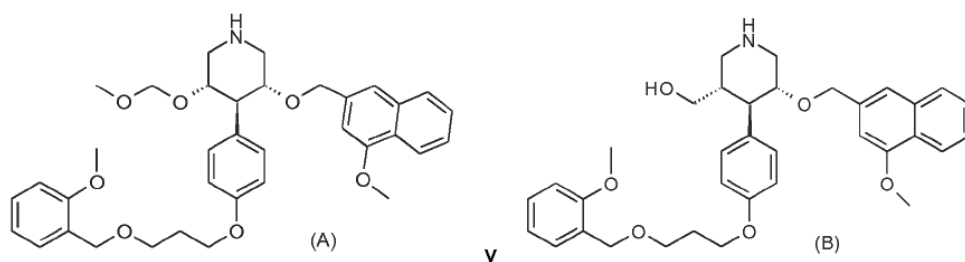
Los CCB preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamil, o, por ejemplo, dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Especialmente preferida como DHP es la amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente el besilato, de la misma. Un representante preferido de no DHP es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente el clorhidrato del mismo.

Un inhibidor preferido dual de la enzima/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) convertidora de la angiotensina es, por ejemplo, el omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un antagonista preferido de la endotelina es, por ejemplo, el bosentan (cf. EP 526708 A), adicionalmente, tezosentan (cf. WO 96/19459) o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

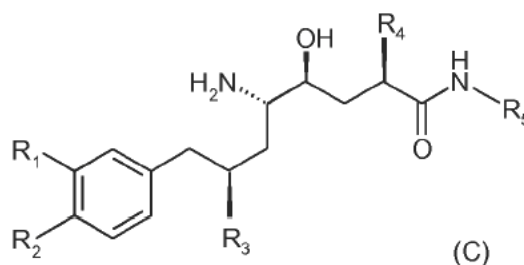
Inhibidores de renina adecuados incluyen compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención de compuestos que se seleccionan del grupo consistente de ditequien (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*, 2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] -L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil) -4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil) amino]carbonil] butil] amino]carbonil] hexil] -N-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquien (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil) -L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil) -2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil] -S-metil-L-cisteinamida); y zanquien (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), preferiblemente, en cada caso, la sal de clorhidrato de los mismos, SPP630, SPP635 y SPP800 tal como los ha desarrollado Speedel.

Un inhibidor preferido de la renina de la presente invención incluye RO 66-1132 y RO 66-1168 de las fórmulas (A) y (B),



respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, la presente invención se relaciona con un inhibidor de renina que es un derivado amida de un ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la fórmula (C)



5

en donde R_1 es halógeno, C_{1-6} halogenoalquilo, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquiloxi o C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquilo; R_2 es halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi; R_3 y R_4 son independientemente C_{3-6} alquilo ramificado; y R_5 es cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoiloxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} aminoalquilo, C_{1-6} alquilaminano- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilamino- C_{1-6} alquilo, $HO(O)C-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil-O-(O) C_{1-6} alquilo, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil-HN-C(O)- C_{1-6} alquilo o $(C_{1-6}$ alquil) $_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

Como un alquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado y preferiblemente comprenden 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 o 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, pentilo y hexilo.

15

Como un halogenoalquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado y preferiblemente comprenden 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 o 2 átomos de carbono. Ejemplos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Como un alcoxi, R_1 y R_2 puede ser lineal o ramificado y preferiblemente comprenden 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metoxi, etoxi, n- e i-propiloxi, n-, i- y t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

20

Como un alcoxialquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi preferiblemente comprende 1 a 4 y especialmente 1 o 2 átomos de carbono, y el grupo alquilo preferiblemente comprende 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-propiloxietilo y 2-butiloxietilo.

25

Como un C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquiloxi, R_1 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi preferiblemente comprende 1 a 4 y especialmente 1 o 2 átomos de carbono, y el grupo alquiloxi preferiblemente comprende 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metoximetiloxi, 2-metoxietiloxi, 3-metoxipropiloxi, 4-metoxibutiloxi, 5-metoxipentiloxi, 6-metoxihexiloxi, etoximetiloxi, 2-etoxietiloxi, 3-etoxipropiloxi, 4-etoxibutiloxi, 5-etoxipentiloxi, 6-etoxihexiloxi, propiloximetiloxi, butiloximetiloxi, 2-propiloxietiloxi y 2-butiloxietiloxi.

30

En una realización preferida, R_1 es metoxi- o etoxi- C_{1-4} alquiloxi, y R_2 es preferiblemente metoxi o etoxi. Particularmente preferidos son compuestos de fórmula (III), en donde R_1 es 3-metoxipropiloxi y R_2 es metoxi.

Como alquilo no ramificado, R_3 y R_4 preferiblemente comprenden 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos son i-propilo, i- y t-butilo, e isómeros ramificados de pentilo y hexilo. En una realización preferida, R_3 y R_4 en compuestos de la fórmula (C) son en cada caso i-propilo.

Como un cicloalquilo, R_5 puede preferiblemente comprender 3 a 8 átomos de anillo de carbono, prefiriéndose 3 o 5 especialmente. Algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterocíclico y similares.

- 5 Como un alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado en la forma de alquilo y preferiblemente comprende 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo se listan aquí más arriba. Se prefieren metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

Como un C_{1-6} hidroxialquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado y preferiblemente comprende 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-, 3- o 4-hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo.

- 10 Como un C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi preferiblemente comprende 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 2-, 3- o 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo, y 2-, 3- o 4-etoxibutilo.

- 15 Como un C_{1-6} alcanoiloxi- C_{1-6} alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoiloxi preferiblemente comprende 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo y butiriloxietilo.

Como un C_{1-6} aminoalquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado y preferiblemente comprende 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-aminoetilo, 2- o 3-aminopropilo y 2-, 3- o 4-aminobutilo.

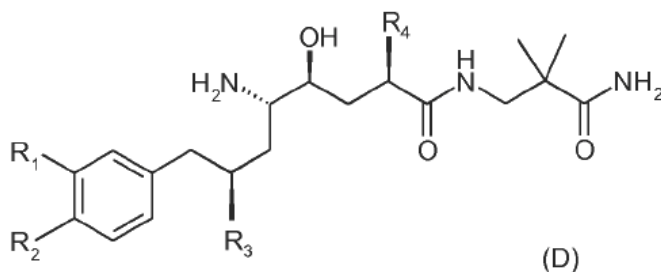
- 20 As C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquilo y C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alquilamino preferiblemente comprende grupos C_{1-4} alquilo y el grupo alquilo tiene preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-metilaminobutilo y 4-dimetilaminobutilo.

Como un $HO(O)C-C_{1-6}$ alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado y el grupo alquilo preferiblemente comprende 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

- 25 Como un C_{1-6} alquil-O-(O) $C-C_{1-6}$ alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado, y los grupos alquilo preferiblemente comprenden independientemente uno de otro 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 4-metoxi-carbonilbutilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-etoxycarbonilpropilo, y 4-etoxycarbonilbutilo.

- 30 Como un $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado, y el grupo alquilo preferiblemente comprende 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carbamidometilo, 2-carbamidoetilo, 2-carbamido-2,2-dimetiletilo, 2- o 3-carbamidopropilo, 2-, 3- o 4-carbamidobutilo, 3-carbamido-2-metilpropilo, 3-carbamido-1,2-dimetilpropilo, 3-carbamido-3-etilpropilo, 3-carbamido-2,2-dimetilpropilo, 2-, 3-, 4- o 5-carbamidopentilo, 4-carbamido-3,3- o -2,2-dimetilbutilo. Preferiblemente, R_5 es 2-carbamido-2,2-dimetiletilo.

- 35 De acuerdo con lo anterior, se prefieren derivados amida de ácidos δ -amino- γ -hidroxilo- ω -aril-alcanoicos de fórmula (C) que tienen la fórmula



en donde R_1 es 3-metoxipropilo; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; definido químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxilo-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil] -octanamida, también conocida como alisquiren.

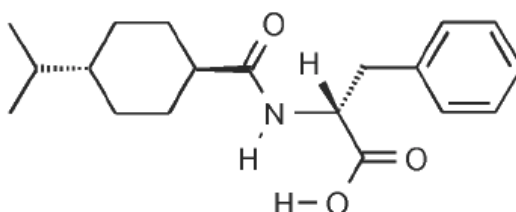
- 40 El término "alisquiren", si no se define específicamente, debe entenderse como la base libre y una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, lo más preferiblemente una sal de hemifumarato de la misma.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo consistente de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidroclorotiazida.

Un imitador de ApoA-I es, por ejemplo, el péptido D4F, especialmente de fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F.

- 5 Un agente antidiabético incluye potenciadores de la secreción de insulina los cuales son ingredientes activos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina a partir de las células β -pancreáticas. Ejemplos de potenciadores de la secreción de la insulina son un derivado de biguanida, por ejemplo, metformina o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente el clorhidrato de la misma. Otros potenciadores de la secreción de insulina incluyen sulfonilureas (SU), especialmente aquellos que promueven la
- 10 secreción de insulina a partir de células β -pancreáticas transmitiendo señales de la secreción de insulina a través de los receptores SU en la membrana celular, incluyendo (pero no limitándose a) tolbutamida; clorpropamida; tolazamida, acetohexamida; 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil] -bencensulfonamida (glicopiramida); glibenclamida (gliburide); gliclazide; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonúrido; glipizida; gliquidona, glisoxepid; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; y tolulciclāmida, o sales farmacéuticamente
- 15 aceptables de los mismos.

Potenciadores de la secreción de insulina incluyen adicionalmente potenciadores de secreción de insulina de acción corta, tales como el derivado nateglinide de la fenilalanina [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



- 20 y la repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil) fenil] butil] amino]-2-oxoetil} benzoico]. La repaglinida se divulga en la EP 589874, EP 147850 A2, en particular en el Ejemplo 11 de la página 61, y EP 207331 A1. Puede administrarse en la forma en que es comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial NovoNormTM, el dihidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinylcarbonil) -propionato de calcio (mitiglinide - cf. EP 507534); representativos adicionales de la nueva generación de SU tales como glimepirida (cf. EP 31058); en forma
- 25 libre o de sal farmacéuticamente aceptable. El término nateglinida comprende de la misma forma modificaciones cristalinas tales como las divulgadas en EP 0526171 B1 o US 5,488,510, respectivamente, cuya materia especialmente con respecto a la identificación, manufactura y caracterización de las modificaciones cristalinas se incorpora aquí como referencia a esta solicitud, especialmente el asunto de las reivindicaciones 8 a 10 de dicha patente de los Estados Unidos (que se refiere a la modificación cristalina de la forma H) así como las
- 30 correspondientes referencias como la modificación cristalina tipo B en EP 196 222 B1 cuya materia, especialmente con respecto a la identificación, manufactura y caracterización de la modificación cristalina de forma B se incorpora aquí. Preferiblemente en la presente invención se usa el tipo B o H, más preferiblemente el tipo H. La nateglinida puede ser administrada en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca comercial STARLIXTM.

- 35 Los potenciadores de secreción de la insulina incluyen asimismo los inhibidores DPP-IV del potenciador de la secreción de la insulina de acción prolongada, agonistas GLP-1 y GLP-2.

El DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. Más particularmente, el DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y por lo tanto acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un estimulador principal de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la disposición de la glucosa.

- 40 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV están en cada caso divulgados de manera genérica y específica, por ejemplo en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241,
- 45 respectivamente.

El GLP-1 es una proteína insulíntrópica la cual fue descrita, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" usado aquí indica variantes y análogos de GLP-1 (7-36)NH₂ que se divulgan en particular en 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. El término "agonistas de GLP-1" comprende especialmente compuestos similares a GLP-1 (7-37), compuestos en los cuales la funcionalidad amida terminal en carboxi de la Arg³⁶ es desplazada con GLY en la posición 37 de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma incluyendo GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetilo 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. Se da preferencia especial también al análogo extendido-4 del agonista de GLP, descrito por Greig et al in Diabetologia 1999, 42, 45-50

Un potenciador de la sensibilidad a la insulina restaura la función del receptor afectado de insulina para reducir la resistencia a la insulina y consecuentemente potenciar la sensibilidad a la insulina.

Un potenciador de sensibilidad a la insulina apropiado es, por ejemplo, un derivado apropiado hipoglicémico de tiazolidinadiona (glitazona).

Una glitazona apropiada es, por ejemplo, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metiltiazolidina-2,4-diona (englitazone), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil -metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazone), 5-[[4-(1-metilciclohexil) metoxi]-fenil] metil]-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazone), 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-ciclopropanocarbonilamino)-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 (rosiglitazone), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil) etoxi)fenil] -metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazone), 5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il) metoxi]-fenil] -metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazone), 5-[6-(2-fluorobenciloxi)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-trifluorometil-bencil) benzamida (KRP297). Se prefieren pioglitazone, rosiglitazone y troglitazone.

Otros agentes antidiabéticos incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como inhibidores de las proteína tirosina fosfatasa (PTPasas), compuestos imitadores de moléculas no pequeñas antidiabéticas e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que influyen sobre la producción de glucosa hepática desregulada, tales como los inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor X retinoide (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas no acopladoras (UCP); agonistas de PPARγ no glitazona; agonistas duales PPARα/PPARγ; compuestos antidiabético que contienen vanadio; hormonas de incretina, tales como agonistas de péptido-1 (GLP-1) y GLP1 similares al glucagón; antagonistas del receptor de imidazolina de células beta; miglitol; y antagonistas α₂-adrenérgicos; en los cuales los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Un agente reductor de la obesidad incluye inhibidores de lipasa tales como orlistat y supresores del apetito tales como sibutramina, fentermina.

Un bloqueador del receptor de la aldosterona incluye espironolactona y eplerenona.

Un bloqueador del receptor de endotelina incluye bosentan, etc.

Un inhibidor de CETP se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína colesterol éster de transferencia (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de CETP es determinada fácilmente por las personas experimentadas en la técnica de acuerdo con pruebas estándar (por ejemplo, patente de los Estados Unidos No. 6,140,343). Los inhibidores de CETP incluyen los divulgados en las Patentes de los Estados Unidos No. 6,140,343 y Patente de los Estados Unidos No. 6,197,786. Los inhibidores de CETP divulgados en estas patentes incluyen compuestos tales como etil éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil- amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, el cual también es conocido como torcetrapib. Los inhibidores de CETP también se describen en la Patente de los Estados Unidos. No. 6,723,752, la cual incluye un número de inhibidores de CETP incluyendo (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 inhibidores de CETP también incluyen los descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos Serie No. 10/807,838 presentada el 23 de Marzo de 2004. La Patente de los Estados Unidos No. 5,512,548 divulga ciertos derivados de polipéptidos que tienen actividad como inhibidores de CETP, también ciertos derivados de rosenolactona inhibidores de CETP y análogos que contienen fosfato de colesterol éster que son divulgados en J. Antibiot., 49(8): 815- 816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de CETP también incluyen los divulgados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Un inhibidor de la Na₊-K-ATPasa puede ser utilizado para inhibir el intercambio de Na y K a través de las membranas celulares. Tal inhibidor puede ser por ejemplo digoxina.

Un bloqueador del receptor beta adrenérgico incluye pero no se limita a: esmolol especialmente el clorhidrato del mismo; acebutolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,857,952; alprenolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Solicitud de Patente de los Países Bajos No. 6,605,692; amosulalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,217,305; arotinolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,932,400; atenolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,663,607 o 3,836,671; befunolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,853,923; betaxolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,252,984; bevantolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,857,981; bisoprolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,171,370; bopindolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,340,541; bucumolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,663,570; bufetolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,723,476; bufuralol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,929,836; bunitrolol, el cual puede ser preparado como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,940,489 y 3,961,071; buprandolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,309,406; butiridine clorhidrato, el cual puede ser preparado como se divulga en la patente francesa No. 1,390,056; butofilolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,252,825; carazolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la patente alemana No. 2,240,599; carteolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,910,924; carvedilol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,503,067; celiprolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,034,009; cetamolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,059,622; cloranolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la patente alemana No. 2,213,044; dilevalol, el cual puede ser preparado como se divulga en Clifton et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, el cual puede ser preparado como se divulga en La Solicitud de Publicación de Patente Europea No. 41,491; indenolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,045,482; labetalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,012,444; levobunolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,463,176; mepindolol, el cual puede ser preparado como se divulga en Seeman et al., Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Solicitud Checoslovaca de Patente No. 128,471; metoprolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,873,600; moprolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,501,7691; nadolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,935,267; nadoxolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,819,702; nebivalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,654,362; nipradilol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,394,382; oxprenolol, el cual puede ser preparado como se divulga en British Patent No. 1,077,603; perbutolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,551,493; pindolol, el cual puede ser preparado como se divulga en las patentes suizas Nos. 469,002 y 472,404; practolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,408,387; pronetalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la patente británica No. 909,357; propranolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos Nos. 3,337,628 y 3,520,919; sotalol, el cual puede ser preparado como se divulga en Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la patente alemana No. 2,728,641; talindol, el cual puede ser preparado como se divulga en U.S. Patent Nos. 3,935,259 y 4,038,313; tertatolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,960,891; tilisolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,129,565; timolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,655,663; toliprolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,432,545; y xibenolol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,018,824.

Un bloqueador del receptor alfa adrenérgico incluye pero no se limita a: amosulalol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,217,307; arotinolol, el cual puede ser preparado como se divulga en U. S. Pat. No. 3,932,400; dapiprazol, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,252,721; doxazosin, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,188,390; fenspiride, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,399,192; indoramin, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,527,761; labetalol, el cual puede ser preparado como se divulga más arriba; naftopidil, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 3,997,666; nicergoline, el cual puede ser preparado como se divulga en U. S. Pat. No. 3,228,943; prazosin, el cual puede ser preparado como se divulga en U. S. Pat. No. 3,511,836; tamsulosin, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,703,063; tolazoline, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 2,161,938; trimazosin, el cual puede ser preparado como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No.

3,669,968; y yohimbina, la cual puede ser aislada a partir de fuentes naturales de acuerdo con métodos bien conocidos para los experimentados en la técnica.

Los péptidos natriuréticos constituyen una familia de péptidos que incluyen los péptidos atriales (ANP), derivados del cerebro (BNP) y natriuréticos tipo C (CNP). Los péptidos natriuréticos efectúan vasodilatación, natriuresis, diuresis, liberación disminuida de aldosterona, crecimiento celular disminuido e inhibición del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona indicando su involucramiento en la regulación de la presión sanguínea y del balance de sodio y agua. Los inhibidores neutros de endopeptidasa 24. 11 (NEP) impiden la degradación de los péptidos natriuréticos y disparan las acciones farmacológicas potencialmente beneficiosas en el manejo de varios trastornos cardiovasculares. Un inhibidor de EPN útil en dicha combinación es un agente seleccionado del grupo representado por candoxatril, sinorfán, SCH 34826 y SCH 42495.

Un agente inotrópico se selecciona del grupo consistente de: digoxín, digitoxín, digitalis, dobutamina, dopamina, epinefrina, milrinona, amrinona y norepinefrina, etc.

Un compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente, antes o después de otros ingredientes activos, bien sea separadamente por la misma o diferente ruta de administración o junto en la misma formulación farmacéutica.

Adicionalmente, las combinaciones tales como se describen aquí pueden ser administradas a un sujeto a través de una administración (uso) simultánea, separada o secuencial. La administración (uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o tres o más ingredientes activos, o por administración simultánea de dos o tres o más compuestos que se formulan independientemente. La administración (uso) secuencial significa preferiblemente administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto del tiempo, de otros compuestos o ingredientes activos en un punto de tiempo diferente, esto es, de una manera escalada cronológicamente, preferiblemente tal que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos individuales administrados independientemente (especialmente mostrando sinergismo). La administración (uso) separada preferiblemente significa la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación independientemente uno de otro en diferentes puntos del tiempo, preferiblemente con el significado de que dos, o tres o más compuestos se administran de tal manera que no hay superposición de niveles medibles sanguíneos de ambos compuestos presentes en una manera de superposición (al mismo tiempo).

También las combinaciones de dos o tres o más de administraciones secuenciales, separadas o simultáneas son posibles, preferiblemente de tal manera que los compuestos-fármacos de la combinación muestren un efecto terapéutico conjunto que exceda el efecto encontrado cuando se usa la combinación compuesto-fármacos independientemente a intervalos de tiempo tan grandes que no pueden encontrarse efecto mutuo en su eficiencia terapéutica, siendo especialmente preferido un efecto sinérgico.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, bien sea solos o en una combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva según se reporta en la técnica, seleccionado del grupo consistente de un antiestrógeno; un antiandrógeno; un antagonista de la gonadotropina; un inhibidor de la topoisomerasa I; un inhibidor de la topoisomerasa II; un agente activo en microtúbulos; un agente alquilante; un antimetabolito antineoplástico; un compuesto de platino; un compuesto que se dirige a/disminuye una proteína o la actividad de una quinasa lipídica o una proteína o la actividad de una fosfatasa lipídica, un compuesto antiangiogénico; un compuesto que incluye procesos de diferenciación celular; anticuerpos monoclonales; un inhibidor de ciclooxigenasa; un bisfosfonato; un inhibidor de heparanasa; un modificador de la respuesta biológica; un inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de proteasa, un inhibidor de una matriz de metaloproteína, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa; un inhibidor de un proteasoma; agentes que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de Flt-3; un inhibidor de HSP90; anticuerpos antiproliferativos; un inhibidor de HDAC; un compuesto que apunta a, hace disminuir o inhibe la actividad/función de la serina/treonina mTOR quinasa; un antagonista del receptor de somatostatina; un compuesto antileucémico; metodologías de daño de células tumorales; un aglomerante EDG; un inhibidor de la ribonucleótido reductasa; un inhibidor de la S-adenosilmetionina descarboxilasa; un anticuerpo monoclonal de VEGF o VEGFR; una terapia fotodinámica; un esteroide angiostático; un implante que contiene corticosteroides; un antagonista del receptor de AT1; y un inhibidor de ACE.

Adicionalmente, la presente divulgación provee:

- (como modalidad de la invención) una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para uso como un medicamento;

- (para referencia) el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retardo de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por la aldosterona sintasa, o que responda a la inhibición de la aldosterona sintasa, o caracterizado por actividad o expresión anormal de la aldosterona sintasa.

- (para referencia) el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retardo de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por aromatasa, o que responde a la inhibición de la aromatasa, o caracterizado por la actividad o expresión de la aromatasa.

- (para referencia) el uso de la composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retardo de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades cardíacas coronarias, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o del miocardio, y remodelación después de la hipertensión y disfunción endotelial.

- (para referencia) el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterina, sangrado uterino disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad ovárica poliquística, infertilidad, enfermedad de seno fibroquístico, cáncer de seno y mastopatía fibroquística.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, preferiblemente aproximadamente 5-500 mg de ingredientes activos. La dosificación efectiva terapéuticamente de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de los mismos que están siendo tratados. Un médico, un internista o un veterinario de habilidad ordinaria pueden determinar fácilmente 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 dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} . Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Las actividades de un compuesto de acuerdo con la presente invención pueden ser establecidas por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la técnica. Véase Fieber, A et al. (2005), "Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage," *Circulation*, 111:3087-3094; see also Stresser DM, Turner SD, McNamara J, et al (2000), "A high-throughput screen to identify inhibitors of aromatase (CYP19)," *Anal Biochem*; 284:427-30. Todas las referencias citadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

En particular, las actividades inhibitoras de la aldosterona sintasa y aromatasa *in vitro* pueden ser determinadas mediante las siguientes pruebas.

Una línea celular NCI-H295R humana de carcinoma adrenocortical se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). Se obtuvieron un suplemento de insulina/transferrina/selenio (ITS)-A (100x), DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100x), y suero fetal de ternera (FCS) de Gibco (Grand Island, NY). Se obtuvieron perlas de ensayo de proximidad de centelleo PVT Antirratón (SPA) y placas NBS de 96 pozos de Amersham (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA), respectivamente. Se obtuvieron placas de fondo redondo negras sólidas de 96 pozos de Costar (Corning, NY). La aldosterona y la angiotensina (Ang II) se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO). La D-[1,2,6,7- 3 H(N)]aldosterona fue obtenida de PerkinElmer (Boston, MA). El suero Nu fue un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ). El sistema regenerador NADPH, dibencilfluoresceína (DBF), y los supersomas® de aromatasa humanos fueron obtenidos de Gentest (Woburn, MA).

Para la medición *in vitro* de la actividad de la aldosterona, se siembran células NCI-H295R humanas de carcinoma adrenocortical en placas de 96 pozos NBS a una densidad de 25,000 células/pozo en 100 μ l de un medio de cultivo que contiene DMEM/F12 complementado con FCS al 10%, suero Nu al 2.5%, 1 μ g de ITS/ml y 1x de antibiótico/antimicótico. El medio se cambia después del cultivo durante 3 días a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%/aire al 95%. Al día siguiente, las células se enjuagan con 100 μ l de DMEM/F12 y se incuban con 100 μ l de medio de tratamiento que contiene 1 μ M de Ang II y un compuesto a diferentes concentraciones en pozos por cuadruplicado a 37°C durante 24 horas. Al final de la incubación, se extraen 50 μ l de medio de cada pozo para medición de la producción de aldosterona mediante un RIA utilizando anticuerpos monoclonales de ratón antialdosterona.

La medición de la actividad de la aldosterona también puede llevarse a cabo utilizando un formato de placa de 96 pozos. Cada muestra de prueba se incuba con 0.02 de μ Ci de D-[1,2,6,7- 3 H(N)]aldosterona y 0.3 μ g de anticuerpo antialdosterona en solución salina regulada con fosfato (PBS) que contiene 0.1% de Triton X-100, 0.1% de albúmina de suero bovino y 12% de glicerol en un volumen total de 200 μ l a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan

entonces perlas (50 µl) de PVT SPA antirratón a cada pozo y se incuban durante la noche a temperatura ambiente antes de hacer el recuento en un contador de placas Microbeta. La cantidad de aldosterona en cada muestra se calcula comparando con una curva estándar generada utilizando cantidades conocidas de la hormona.

5 Para medir la actividad de la aromatasa, la prueba de aromatasa humana se lleva a cabo en placas de fondo plano de 96 pozos de acuerdo con un protocolo publicado (Stresser et al, 2000), con modificaciones menores. En resumen, se preincuban 10 µl de un sistema regenerador de NADPH que contiene NADP⁺ 2.6 mM, glucosa 6-fosfato 6.6 mM, MgCl₂ 6.6 mM y 0.8 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en fosfato de potasio 50 mM, pH 7.4, con el compuesto de prueba a una concentración deseada a 30°C durante 10 minutos en un volumen total de 100 µl. Después de esto, se agregan 4 pmol de aromatasa humana, 20 mg de proteína microsómica de control, y DBF 4 µM en 100 µl de fosfato de potasio 50 mM, pH 7.4, a cada pozo, y se incuban a 30°C durante 90 minutos. La reacción es terminada mediante la adición de 75 µl de NaOH 2 N a cada pozo. Después de 2 horas, el producto, la fluoresceína, se mide mediante un fluorímetro utilizando longitudes de onda de excitación y emisión de 485 y 538 nm, respectivamente.

15 Las curvas completas de concentración-respuesta del compuesto de prueba se ejecutan al menos 3 veces. Los valores IC₅₀ se derivan utilizando un programa de ajuste de curvas de mínimos cuadrados no lineal de Microsoft XLfit.

Las actividades inhibitoras *in vivo* para la aldosterona sintasa y aromatasa pueden determinarse mediante las siguientes pruebas.

20 Los compuestos de prueba (esto es inhibidores potenciales de aldosterona sintasa) se perfilan *in vivo* en un modelo de ratas conscientes con hiperaldosteronismo secundario agudo. Las ratas tipo silvestre se instrumentan con cánulas arteriales y venosas entrantes crónicamente, las cuales son exteriorizadas a través de un sistema balanceo/rotación. Las ratas ambulatorias son alojadas en jaulas especializadas para permitir el muestreo de sangre y la administración parenteral del fármaco sin perturbar a los animales. La angiotensina II es infundida continuamente por vía intravenosa a un nivel suficiente para elevar la concentración de aldosterona en el plasma (PAC) de aproximadamente 200 veces hasta 1-5 nM. Este incremento de PAC es sostenido a un nivel estable durante al menos 8-9 horas. Los compuestos de prueba se administran p.o (ingesta vía oral) o por vía parenteral (a través del catéter arterial) después de una hora de la infusión de angiotensina II en un tiempo cuando el PAC se haya incrementado hasta un nivel de estado de equilibrio. Las muestras de sangre arterial son recolectadas como antes y en momentos diversos (hasta 24 horas) después de la administración del agente de prueba para una determinación posterior de PAC y la concentración del agente de prueba. A partir de estas mediciones, pueden derivarse diversos parámetros, por ejemplo, 1) aparición y duración de la reducción de PAC mediante el agente de prueba, 2) parámetros farmacocinéticos del agente de prueba tal como vida media, eliminación, volumen de distribución y biodisponibilidad oral, 3) dosis respuesta de PAC, relaciones dosis/concentración del agente de prueba y concentración de agente de prueba/respuesta PAC, y 4) dosis y concentración-potencias y eficacia del agente de prueba. Un compuesto de prueba exitoso hace disminuir el PAC en una forma que depende de la dosis y el tiempo en el rango de dosis de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10 mg/kg i.a. o p.o.

Tabla 1 Actividades inhibitoras de los compuestos

Compuesto	Aldosterona celular IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de aromatasa a 10000 nM
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo, enantiómero A	>1000	96
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo, enantiómero B	7	96
(4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, enantiómero A	>>1000	98
(4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, enantiómero B	8	97
4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, enantiómero A	2	97
4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, enantiómero B	50	70

Compuesto	Aldosterona celular IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de aromatasa a 10000 nM
Butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	6	100
Metil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	45	96
(4-fluorobencil)metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	57	85
Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2,5-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	113	98
3-cloro-4-[5-(morfolino-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]benzonitrilo	357	
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metoxibenzonitrilo	18	100
3-Amino-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo	90	100
Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	244	
5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazole	159	100
4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, enantiómero A	>>1000	91
4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, enantiómero B	2	98
3-cloro-4-[5-(piperidine-1-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]benzonitrilo	135	98
Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	2	99
2-isopropoxietil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico	5	96
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-vinilbenzonitrilo	31	95
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo	3	95
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo	5	97
4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-vinilbenzonitrilo	8	100
3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo	4	95
5'-[2-fluoro-4-ciano-fenil]-5',6'-dihidrospiro[ciclopropano-1,7'-pirrolol[1,2-c]imidazol]	11	99
5-(5-Fluorobifenil-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina	57	98
5-(4-Fluoro-2-tiofen-3-il-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina	93	88
6-(5-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo	270	

Compuesto	Aldosterona celular IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de aromatasa a 10000 nM
3-Metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo	270	100
<i>cis</i> -3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo	7	100
<i>trans</i> -3-Metoxi-4-[7-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo	83	100
4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo	2	91
5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepina	65	92
4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero A	4	98
4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero B	207	
4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero C	16	81
4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero D	727	
2-Bromo-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo	23	100
3-Piridin-3-il-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo	35	97
4-(5-Alil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)-3-bromobenzonitrilo	32	97
3-cloro-(5-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo	217	91
3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo	40	59
3-cloro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo	48	100
3'-Metilen-2',3',6,7,8,9-hexahidrospiro[imidazo[1,5-a]azepina-5,1'-indeno]-5'-carbonitrilo	11	100

Abreviaturas:

DCM: diclorometano

DIBAL: Hidruro de diisobutilaluminio

5 DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

DME: dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

ESI: ionización por electroaspersión

h: horas

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución

5 IPA: alcohol iso-propílico

IR: espectroscopia infrarroja

KHMDS: hexametildisilazida de potasio

LAH: hidruro de litio y aluminio

LCMS: cromatografía líquida/espectrometría de masas

10 LDA: diisopropilamida de litio

LHMDS: hexametildisilazida de litio

min: minutos

MS: espectrometría de masas

NBS: N-bromosuccinimida

15 NMR: resonancia magnética nuclear

PS-PPh₃-Pd (O): complejo de paladio trifenilfosfina soportado en polímero

TBSCl: cloruro de tert-butildimetilsililo

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

20 TMEDA: tetrametiletilendiamina

TBS: tert-butil dimetilsililo

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

TLC: cromatografía de capa fina

Tr: tritilo

25 t_r: tiempo de retención

TMEDA: tetrametiletilendiamina

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar la invención y no se deben considerar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos de los siguientes ejemplos tienen valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.1 nM hasta aproximadamente 10,000 nM tanto para aldosterona sintasa como aromatasas.

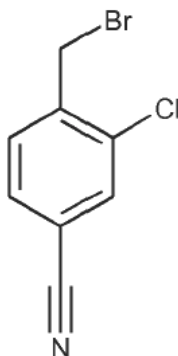
30

35

Ejemplo 1 (Intermediarios)

Bromuros de Bencilo

A. 4-Bromometil-3-clorobenzonitrilo (cas # 21924-83-4)



- 5 3-Cloro-4-metilbenzonitrilo (2.34 g, 15.4 mmol), NBS (3.0 g, 16.9 mmol) y peróxido de benzoilo (0.37 g, 1.54 mmol) se colocan en tetracloruro de carbono (50 ml, 0.3 M) y se someten a reflujo hasta que la reacción se juzga completa por TLC. Esta mezcla se deja entonces enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra. El filtrado es concentrado y purificado a través de cromatografía de columna instantánea (0-5% EtOAc/hexanos) para dar 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI) m/z 229.9133 (229.9193 calculado para C_8H_6ClBrN , M+H).
- 10

Se preparan de manera similar los siguientes compuestos a partir de los toluenos correspondientes:

4-Bromometil-3-fluorobenzonitrilo (cas # 105942-09-4)

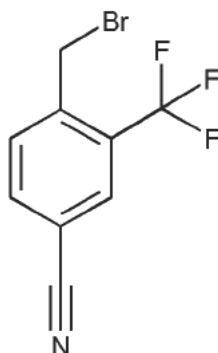
4-Bromometil-2-bromobenzonitrilo (cas # 89892-38-6)

4-Bromometil-3-metoxibenzonitrilo (cas # 104436-60-4)

- 15 4-Bromometil-3-nitrobenzonitrilo (cas # 223512-70-7)

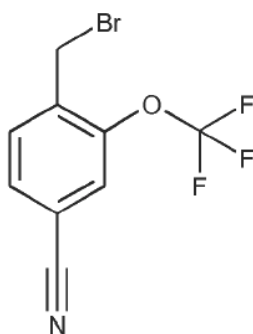
Metil éster del ácido 3-Bromo-4-bromometilbenzoico (cas # 78946-25-5)

B. 4-Bromometil-3-trifluorometilbenzonitrilo



- 20 4-Metil-3-trifluorometilbenzonitrilo es bromada con NBS de acuerdo con el Ejemplo 1A para dar 4-bromometil-3-trifluorometilbenzonitrilo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.94 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H).

C. 4-Bromometil-3-trifluorometoxibenzonitrilo

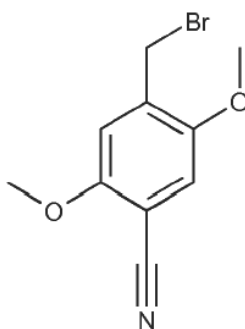


A una mezcla de CuBr_2 (25.5 g, 114 mmol) en CH_3CN (500 mL) a 0°C se agrega nitrito de t-butilo (17.7 mL, 148 mmol). Luego se agrega 4-amino-3-trifluorometoxibenzonitrilo (20.0 g, 99.0 mmol) en cuatro porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. El solvente se elimina y el residuo es sometido a partición entre Et_2O y HCl 1 M. La fase acuosa se extrae adicionalmente con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El residuo sólido se tritura entonces con hexanos para dar 4-Bromo-3-trifluorometoxibenzonitrilo en forma de un sólido cristalino amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H).

Una mezcla de 4-bromo-3-trifluorometoxibenzonitrilo (10.0 g, 37.6 mmol), K_2CO_3 (15.6 g, 113 mmol), trimetilboroxina (5.5 mL, 39.5 mmol) y DMF (150 mL) se desgasifica durante 10 minutos con nitrógeno antes de agregar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.34 g, 3.76 mmol). La mezcla se sella entonces y se calienta a 120°C durante 14 horas. La mezcla se concentra entonces y luego se somete a partición entre Et_2O y solución de salmuera al 50%. La fase acuosa se extrae adicionalmente con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El residuo se purifica a través de cromatografía instantánea (10% EtOAc /hexanos) para dar 4-metil-3-trifluorometoxibenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.40 (s, 3H), 7.40 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=7.7$, 1.5 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 202.1.

4-Metil-3-Trifluorometoxibenzonitrilo es bromada con NBS de acuerdo con el Ejemplo 1A para dar 4-bromometil-3-trifluorometoxibenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.51 (s, 2H), 7.55 (br s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.0$ z, 1 H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H).

D. 4-Bromometil-2,5-dimetoxibenzonitrilo

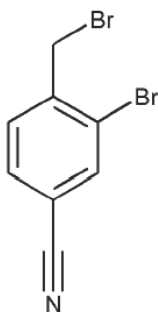


Por analogía con las etapas delineadas en J. Med. Chem. 1976, 19(12), 1400-1404. 2,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (14.8 g, 82.2 mmol) se disuelve en piridina (300 mL) y se le agrega clorhidrato de hidroxilamina (6.8 g, 98.6 mmol). La suspensión se calienta a 105°C durante 2 horas. Se agrega entonces anhídrido acético (15.5 mL, 164 mmol) a la reacción y la agitación continúa durante otras 2 horas. La solución se evapora hasta sequedad y se somete a partición entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La fracción orgánica se seca (Na_2SO_4) y se evapora para dar un sólido amarillo el cual es colocado en hexanos y filtrado para dar 2,5-dimetoxi-4-metilbenzonitrilo en forma de un sólido blanco. (cas # 51267-09-5) MS (ESI) m/z 178.2 (M+H).

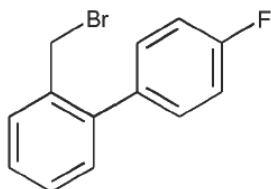
2,5-Dimetoxi-4-metilbenzonitrilo (4.06 g, 21.5 mmol) es bromado con NBS de acuerdo con el Ejemplo 1A para dar 4-bromometil-2,5-dimetoxibenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.95 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

Lo siguiente se prepara de la misma forma:

4-Bromometil-3-bromobenzonitrilo (cas # 89892-39-7). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 7.60 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 4.58 (s, 2H).



D. 2-Bromometil-4'-fluorobifenilo (cas # 791078-01-8)



5

10

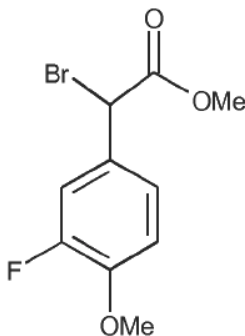
A una mezcla de ácido 4-fluorofenilborónico (2.5 g, 13.4 mmol), alcohol 2-bromobencílico (2.81 g, 20.1 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25 g, 0.216 mmol) en DME (20 mL) se agrega una solución acuosa de Na_2CO_3 (11.5 mL, 2.7 M, 31 mmol). La mezcla se calienta a 115°C en un recipiente sellado durante la noche. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, NH_4Cl saturado, salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo resultante se purifica por cromatografía instantánea (hexano/ CH_2Cl_2) para dar (4'-fluorobifenil-2-il) -metanol en forma de un aceite. (cas # 773871-75-3) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.68 (br s, 1 H).

15

20

A una solución de (4'-fluorobifenil-2-il) -metanol (2.58 g, 12.8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), se agrega tetrabromuro de carbono (7.40 g, 22.3 mmol). La solución se enfría a 0°C y luego se agrega trifenilfosfina (7.53 g, 28.7 mmol) por porciones. La reacción se agita a 0°C durante 1.5 horas y luego a temperatura ambiente durante 90 horas antes de retirar el solvente. El residuo resultante se somete a partición entre Et_2O y agua y luego se filtra. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de concentración, el residuo es purificado por cromatografía instantánea (hexano) para dar 2-bromometil-4'-fluorobifenilo en forma de un aceite. (una preparación alternativa aparece en J. Med. Chem. 2004, 47(22), 5441) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 1 H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1 H), 7.15-6.80 (m, 2H), 4.42 (s, 2H).

E. Metil éster del ácido bromo-(3-fluoro-4-metoxifenil) acético



25

El ácido (3-Fluoro-4-metoxifenil) acético (5.0 g, 27.1 mmol) se disuelve en MeOH (100 mL). Se le agrega H_2SO_4 concentrado (5 ml) y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. En ese punto, la solución se evapora hasta sequedad y se toma en EtOAc. La solución se lava con NaHCO_3 saturado acuoso, se seca (Na_2SO_4) y se evapora

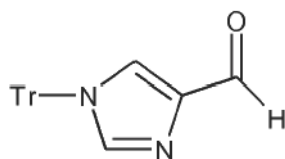
para dar éster metílico del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil) acético (CAS # 588-14-7) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 199.3 (M+H).

- 5 El metil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil) acético (5.16 g, 26.0 mmol) se disuelve en tetracloruro de carbono (300 mL) junto con NBS (5.56 g, 31.3 mmol) y peróxido de benzolilo (0.63 g, 2.60 mmol) y se somete a reflujo durante 2 horas. La reacción se deja enfriar entonces hasta temperatura ambiente y se filtra. El filtrado es evaporado y el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (EtOAc/hexanos 5:95→EtOAc/hexanos 2:8) para dar metil éster del ácido bromo-(3-fluoro-4-metoxifenil) acético en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 6.93 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

Ejemplo 2 (Intermediarios)

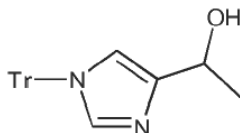
10 Intermediarios de imidazol sustituido

A. 1-Tritil-4-carboxaldehído-1H-imidazol (cas #33016-47-6)



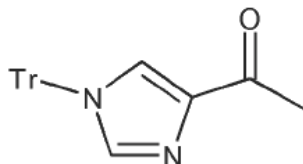
- 15 De acuerdo con un procedimiento delineado en J. Med. Chem. 2002, 45(1), 177, se agrega al imidazol-4-carboxaldehído (15.0 g, 156.2 mmol) en DMF (300 mL) trietilamina (43.8 ml, 312 mmol) seguida por cloruro de tritilo (44.4 g, 159.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas antes de retirar el solvente *in vacuo*. El sólido resultante se disuelve en diclorometano y se lava con bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se concentra *in vacuo* para dar el material deseado en forma de un sólido.

B. 1-(1-Tritil-1H-imidazol-4-il) etanol (cas #62256-50-2)



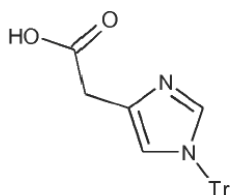
- 20 A 1-tritil-4-carboxaldehído-1H-imidazol (11.7 g, 34.6 mmol) en THF (250ml) a 0°C se agrega bromuro de metilmagnesio (12.6 mL, 38 mmol, 3.0 M en dietil éter). La mezcla de reacción se agita a 15°C durante 4 horas antes de detenerla con agua (10 ml), seguida por cloruro de amonio acuoso. La reacción se extrae en acetato de etilo y se lava con 30 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El solvente orgánico es eliminado *in vacuo*. La cromatografía (sílica gel, acetato de etilo:hexanos, 1: 1 a 1:0) produce el producto deseado. MS (ESI) m/z 355 (M+H). (preparado de forma similar en J. Med. Chem. 1977, 20(5), 721)
- 25

C. 1-(1-Tritil-1H-imidazol-4-il) etanona (cas #116795-55-2)



- 30 A 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) etanol (8.06 g, 22.7 mmol) en dioxano (400 mL) se agrega dióxido de manganeso (9.9 g, 113.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90°C y se agita durante 18 horas. La reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra a través de tierra de diatomáceas. El solvente filtrado se elimina *in vacuo* para producir el producto. MS (ESI) m/z 353 (M+H) (preparado de manera similar en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2251.)

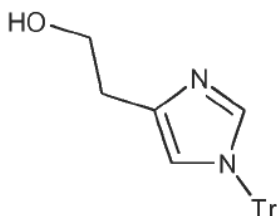
D. Ácido (1-Tritil-1H-imidazol-4-il) acético (cas # 168632-03-9)



5

Se agrega cloruro de tritilo (51 g, 0.18 mol) a una suspensión de clorhidrato de ácido (1*H*-imidazol-4-il) acético (25 g, 0.15 mol) en piridina (500 mL). Esto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, al final de las cuales se agrega MeOH (150 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes son evaporados y el residuo es tomado en CH₂Cl₂ y lavado con solución de ácido cítrico 1 M acuosa (2X) y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un residuo pegajoso el cual es tomado en dietil éter y evaporado para dar el producto en forma de un sólido blanco que se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 368.9 (M+H) (Procedimiento adaptado de J. Org. Chem. 1993, 58, 4606, también preparado en la WO2003013526)

E. 2-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) etanol (cas # 127607-62-9)



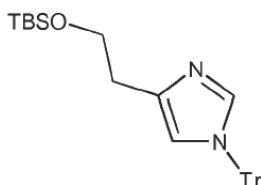
10

15

20

El ácido (1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) acético (65 g, 0.17mol) se suspende en THF (400 mL) y se enfría a 0°C. A este se agrega solución de BH₃•THF (350 ml, 1.0 M). La solución clara obtenida se agita a 0°C durante 30 minutos antes de calentar hasta temperatura ambiente hasta que la LCMS indica la terminación de la reacción. La solución se enfría de nuevo hasta 0°C y se detiene cuidadosamente con agua (250 ml). La solución resultante se diluye con EtOAc (300 ml) y se transfiere a un embudo de separación y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un residuo pegajoso el cual es tomado en etanolamina (800 ml) y se calienta hasta 90°C durante 2 horas. La reacción se transfiere a un embudo de separación, se diluye con EtOAc (1 L) y se lava con agua (3 X 600 ml). La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada para dar 2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -etanol en forma de un sólido blanco que se utiliza como tal sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 354.8 (M+H) (preparado por un método alternativo en J. Med. Chem. 1996, 39(19), 3806)

F. 4-[2-(*tert*-Butildimetilsilanilo)etil] -1-tritil-1*H*-imidazol

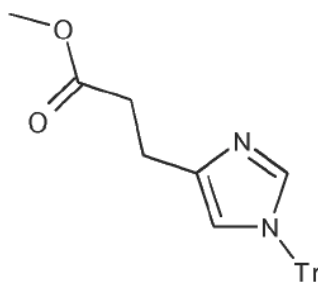


25

2-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) etanol (20 g, 56.5 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (500 mL). A esto se agrega imidazol (11.5 g, 169 mmol) y *tert*-butildimetilsililcloruro (10.2 g, 67.8 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente hasta que la LCMS indica que la reacción es completa. La solución se somete a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lava adicionalmente con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un aceite que se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (EtOAc/hexanos 3:7) para dar 3-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil] -1-tritil-1*H*-imidazol en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 469.3 (M+H).

30

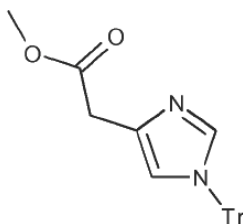
G. Ácido 4-[(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il)]propanoico metil éster (cas# 102676-60-8)



5 A una suspensión blanca de ácido 3-(1 H-imidazol-4-il) propiónico (5 g, 35.7 mmol) en MeOH (140 mL) se agrega gota a gota HCl/Dioxano (4M, 29 mL, 116 mmol). La solución clara resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se seca en una bomba de alto vacío para dar un aceite.

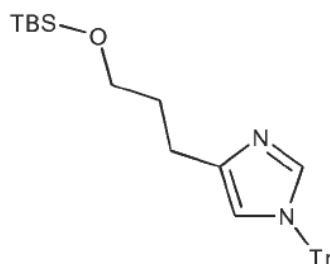
10 A una solución de clorhidrato de metil éster del ácido 3-(1 H-imidazol-4-il) propiónico (6.8 g, 35.7 mmol) en CH₃CN (160 mL) se agrega cloruro de tritilo (11.0 g, 39.5 mmol) en porciones a 0°C y seguido por trietilamina (40 mL). La mezcla en suspensión blanca es agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se suspende en 200 ml de H₂O-hielo y se agita durante 1 hora. El sólido se recolecta y se seca bajo una bomba de alto vacío para dar un sólido blanco. (preparado en J. Med. Chem. 1996, 39(6), 1220.)

H. metil éster del ácido (1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) acético (cas# 145133-11-5)



Preparado a partir del ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento G anterior. (preparado en US5140034)

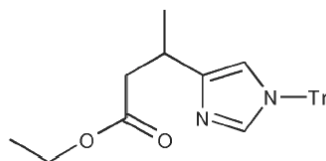
15 I. 4-[3-(*tert*-Butildimetilsilanilo)propil] -1-tritil-1*H*-imidazol



20 A una suspensión de LAH (1.0 g, 26.4 mmol) en THF (80 mL) a 0°C se agrega metil éster del ácido 3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propanoico (6.76 g, 17.1 mmol) en porciones. Luego la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detiene con agua, hidróxido de sodio al 15% y agua, luego se diluye con cloruro de metileno y se filtra. El precipitado sobre el filtro se lava con cloruro de metileno. El filtrado se evapora hasta sequedad para dar el compuesto crudo.

25 A una solución del compuesto crudo anterior (7.46 g, 20.3 mmol) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente se agrega imidazol (2.07 g, 30.4 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3.5 g, 23.2 mmol) y seguido por DMAP (70 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto deseado.

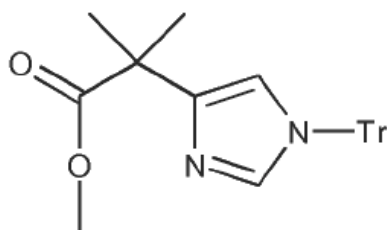
J. Etil éster del ácido 3-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) butírico (cas# 698367-52-1)



El éster del título se prepara de acuerdo con la estrategia delineada en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2273. A una suspensión de NaH (dispersión a 60% en aceite mineral, 1.7 g, 42.5 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agrega gota a gota trietilfosfonoacetato (8.53 mL, 42.6 mmol). A esta mezcla se agrega lentamente una solución de 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) etanona (10 g, 28.4 mmol) en THF (100 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae sobre EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar el sólido crudo.

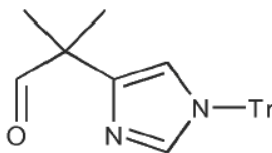
A una solución desgasificada de etil éster del ácido 3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) but-2-enoico (5 g, 11.8 mmol) en etanol (100 mL) en una botella de Parr se agrega paladio al 5% sobre carbono (0.5 g). La botella se purga con nitrógeno, se evacua, y se agrega gas hidrógeno (15 psi). La botella se coloca en un aparato de hidrogenación Parr y se agita durante 18 horas. El hidrógeno es evacuado y la botella se purga con gas nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra entonces a través de tierra de diatomáceas y la solución líquida clara se recolecta y el solvente se retira in vacuo para dar el aceite crudo, el cual se somete a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH: CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado.

K. metil éster del ácido 2,2-Dimetil-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propiónico



A una solución de metil éster del ácido (1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) acético (10 g, 26.2 mmol) en THF (150 mL) a 0°C se agrega polvo de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 3.15 g, 78.8 mmol). La suspensión se agita a 0°C durante 0.5 horas y luego se agrega CH₃I (4 mL, 64.1 mmol). La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. A la mezcla de suspensión se agrega Florisil (2.5 g), y el sólido se remueve por filtración a través de un paño de Celita. El filtrado se concentra y el residuo se somete a partición entre EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar el aceite crudo, el cual se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado.

L. 2,2-Dimetil-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propionaldehído (cas# 64464-49-9)

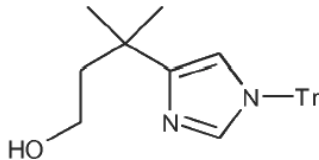


A una solución de metil éster del ácido 2,2-dimetil-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propiónico (4.2 g, 10.2 mmol) en THF (40 mL) a 0°C se agrega LAH (600 mg, 15.8 mmol). La suspensión resultante se agita a 0°C durante 2 horas. La reacción se detiene con agua, hidróxido de sodio al 15% y agua, luego se diluye con cloruro de metileno y se filtra. El precipitado sobre el filtro es lavado con cloruro de metileno. El filtrado se evapora hasta sequedad para dar el compuesto crudo.

A una solución del compuesto crudo anterior (3.83 g, 10.0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a temperatura ambiente se agrega peryodinano de Dess-Martin en porciones. La solución clara resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detiene con Na₂S₂O₃ acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar el aceite crudo, el

cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado (preparado por un método alternativo en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2251.)

M. 3,3-Dimetil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) butan-1-ol

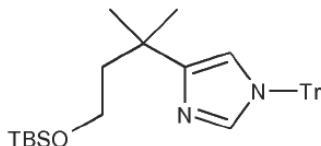


- 5 A una suspensión de cloruro de metoximetil trifenilfosfonio (11.0 g, 32.1 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se agrega *t*-BuOK/THF (1.0 M, 30 mL, 30 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y luego se agrega una solución de 2,2-dimetil-2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propionaldehído (3.6 g, 9.5 mmol) en THF (70 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detiene mediante NH₄Cl saturado y la mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y concentra para dar un aceite, el cual se somete a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado.

15 Al compuesto anterior (1.04 g, 2.55 mmol) en H₂O-THF al 10% (22 mL) a temperatura ambiente se agrega resina TsOH. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra de la resina y se lava con CH₂Cl₂. La capa orgánica se neutraliza y se lava con salmuera, se seca y concentra para dar el compuesto crudo.

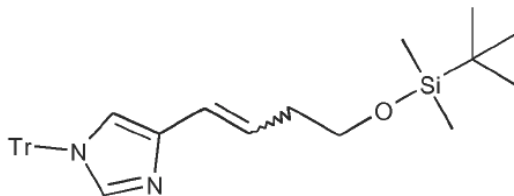
20 Al compuesto crudo anterior en THF (10 ml) a 0°C se agrega LAH (150 mg, 3.95 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. La reacción se detiene con agua, hidróxido de sodio al 15%, y agua, luego se diluye con cloruro de metileno y se filtra. El precipitado sobre el filtro se lava con cloruro de metileno. El filtrado se evapora hasta sequedad para dar un aceite, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado.

N. 4-[3-(*tert*-Butildimetilsilanilo)-1,1-dimetil-propil] -1-tritil-1*H*-imidazol



- 25 A una solución de 3,3-dimetil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) butan-1-ol (0.87 g, 2.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente se agrega imidazol (200 mg, 2.94 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (350 mg, 2.32 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un aceite, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado.

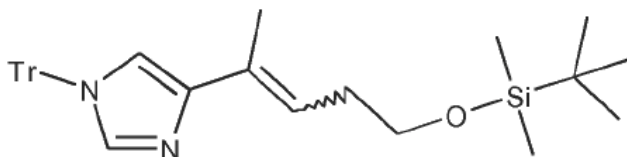
O. (*E* y *Z*)-4-[4-*tert*-Butil-dimetil-silanilo]-but-1-enil] -1-tritil-1*H*-imidazol



- 30 3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil-1-bromuro es convertida en la sal de trifenil fosfonio de acuerdo con la literatura precedente (Tetrahedron Letters 1997, 38 (20), 3647-3650). Al bromuro (25 g, 95 mmol) en tolueno (200 mL) se agrega trifenilfosfina (40 g, 158 mmol). La mezcla de reacción se agita a 105°C durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar entonces hasta temperatura ambiente durante el curso de una hora. El sólido blanco se filtra, se lava con hexano (50 mL), luego se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío durante 24 horas.

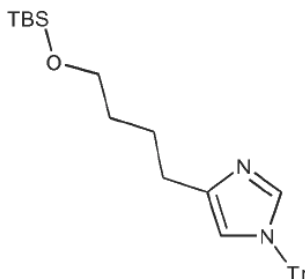
Al bromuro de [3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil] trifenilfosfonio (35.5 g, 68.9 mmol) se agrega THF anhidro (300 mL) a través de una cánula. Esta suspensión se enfría a -78°C y se agrega *n*-butil litio en hexanos (2.5 M, 30 mL, 75 mmol) a través de una jeringa. La mezcla se deja en agitación durante 20 minutos a -78°C antes de agregar una solución de 1-tritil-4-carboxaldehído-1*H*-imidazol (20.0 g, 59.1 mmol) en THF (300 mL) a través de una cánula. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agita 3.5 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de metanol (20 mL) seguido por cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se somete a partición entonces entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentra in vacuo para producir el producto crudo. La purificación por cromatografía (sílica gel, acetato de etilo:hexanos 0: 1 a 3:2) genera el producto en forma de un sólido blanco, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. MS (ESI) *m/z* 495 (M+H)

P. (*E* y *Z*)-4-(4-*tert*-Butildimetilsilanilo)-1-metil-but-1-enil] -1-tritil-1*H*-imidazol



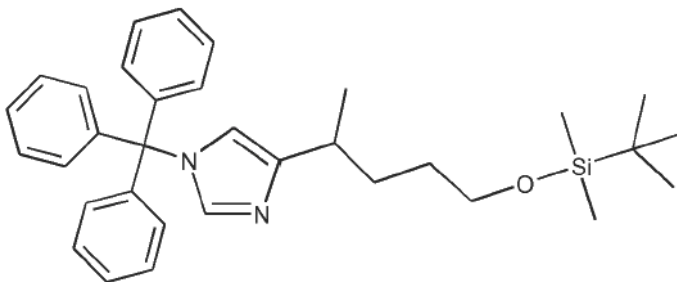
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 2C de manera similar a la preparación O anterior. MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)

Q. 4-[4-(*tert*-Butildimetilsilanilo)butil] -1-tritil-1*H*-imidazol



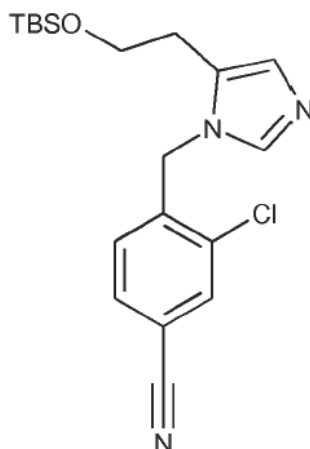
A una mezcla de *E*- y *Z*- 4-[4-*tert*-butildimetilsilanilo)but-1-enil] -1-tritil-1*H*-imidazol (7.4 g, 14.9 mmol) en etanol desgasificado en una botella de Parr se agrega paladio sobre carbono al 5% (0.1 g). La botella se purga con nitrógeno, se evacua y se agrega gas hidrógeno (30 psi). La botella se coloca sobre un aparato de hidrogenación Parr y se agita durante 18 horas. El hidrógeno se evacua y la botella se purga con gas nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra entonces a través de tierra de diatomáceas y la solución líquida clara se recolecta y el solvente se retira *in vacuo* para dar el producto en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 497 (M+H)

R. 4-[4-(*tert*-Butildimetilsilanilo)-1-metilbutil] -1-tritil-1*H*-imidazol

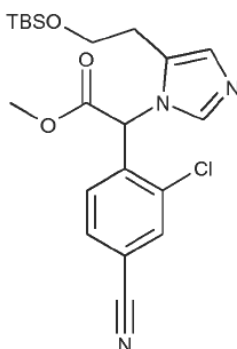


El compuesto del título se prepara a partir de una mezcla de *E*- y *Z*-4-(4-*tert*-butildimetilsilanilo)-1-metilbut-1-enil] -1-tritil-1*H*-imidazol de una forma similar a la preparación Q anterior. MS (ESI) *m/z* 511 (M+H)

Ejemplo 3

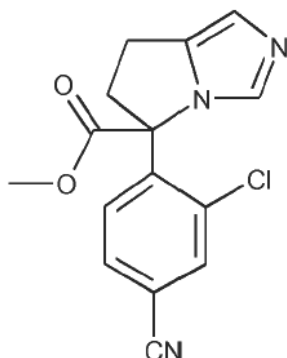
A. 4-{5-[2-*tert*-Butildimetilsilanilo]etil}imidazol-1-ilmetil}-3-clorobenzonitrilo

5 4-[2-(*tert*-Butildimetilsilanilo)etil] -1-tritil-1*H*-imidazol (3.98 g, 8.5 mmol) y 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo (2.93 g, 12.7 mmol) se disuelven en MeCN (40 mL) y se calientan a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregan entonces MeOH (40 mL) y Et₂NH (7 mL) y la solución se calienta a 70°C durante 1 hora. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se purifica a través de cromatografía instantánea de columna (acetona/CH₂Cl₂ 1:3 → MeOH/CH₂Cl₂ 5:95) para dar 4-{5-[2-*tert*-butil-dimetilsilanilo]etil} -imidazol-1-ilmetil} -3-clorobenzonitrilo en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z* 376.3, 378.3 (M+H).

B. Metil éster del ácido {5-[2-*Tert*-butildimetilsilanilo]etil}imidazol-1-il} -(2-cloro-4-cianofenil) acético

10 4-{5-[2-*tert*-Butildimetilsilanilo]etil}imidazol-1-ilmetil}-3-clorobenzonitrilo (1.7 g, 4.52 mmol) se disuelve en THF anhidro (30 mL) y se agita a -78°C antes de agregar una solución en THF de LHMDS (8.1 mL, 1.0 M). Después de 15 minutos se agrega cianoformiato de metilo (0.38 mL, 4.74 mmol) y la solución se deja a -78°C durante 2 horas. El exceso de LHMDS es detenido con NH₄Cl saturado acuoso y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluye entonces con EtOAc y se lava con NH₄Cl acuoso saturado (2X). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo crudo es purificado a través de cromatografía instantánea de columna (EtOAc/hexanos 1:1 → EtOAc) para dar el metil éster del ácido {5-[2-*tert*-butildimetilsilanilo]etil}imidazol-1-il} -(2-cloro-4-cianofenil) acético en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z* 434.3, 436.3 (M+H).

C. Metil éster del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico

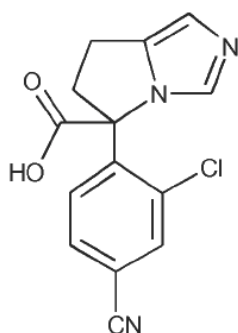


El metil éster del ácido {5-[2-*tert*-Butildimetilsilanilo]etil} -imidazol-1-il} -(2-cloro-4-cianofenil) -acético (2.8 g, 6.46 mmol) en THF (25 mL) se enfría a 0°C antes de agregar una solución de HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 4.0 M, 40 mmol). Después de terminar la reacción juzgando por LCMS, la solución se somete a partición entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar el alcohol crudo, metil éster del ácido (2-cloro-4-cianofenil) -[5-(2-hidroxietil) imidazol-1-il] -acético que se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 320.1, 322.1 (M+H).

El metil éster del ácido (2-cloro-4-cianofenil) -[5-(2-hidroxietil) imidazol-1-il] acético (2.06 g, 6.46 mmol) crudo se disuelve en CH₂Cl₂ (25 mL) y se agita a 0°C antes de agregar Et₃N (1.4 mL, 9.69 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.6 mL, 7.75 mmol). Después de terminar la reacción, la solución se somete a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar el metil éster del ácido (2-cloro-4-cianofenil) -[5-(2-metanosulfoniloxietil) imidazol-1-il] -acético crudo que se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 398.2, 400.2 (M+H).

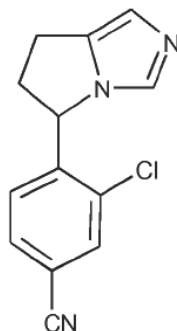
El metil éster del ácido (2-cloro-4-cianofenil) -[5-(2-metanosulfoniloxietil) imidazol-1-il] -acético (2.56 g, 6.45 mmol) crudo se disuelve en DMF seco (50 mL) y se le agrega K₂CO₃ (2.67 g, 19.4 mmol), NaI (2.9 g, 19.4 mmol) y Et₃N (2.7 mL, 19.4 mmol). La reacción se agita a 80°C durante 2 horas antes de ser concentrada hasta sequedad. El residuo se diluye entonces con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar un residuo crudo que es purificado a través de cromatografía instantánea de columna (Acetona/ CH₂Cl₂ 1:3) para dar el metil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z* 302.2, 304.2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64-2.76 (m, 2 H), 2.97-3.06 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86-3.93 (m, 1 H), 6.56 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1 H), 7.50 (obs d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1 H).

D. Ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico



El metil éster ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (0.6 g, 2.0 mmol) se disuelve en THF/agua 3:2 (20 mL) y a ellos se agrega LiOH (0.17 g, 4.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser neutralizada a pH 6 con HCl 1 M. La solución se evapora hasta sequedad para dar un ácido, el ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z* 288.2, 290.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) (sal de amonio) δ ppm 2.64-2.74 (m, 1 H), 2.77-2.86 (m, 1 H), 2.94-3.02 (m, 1 H), 3.74 (ddd, *J*=13.1, 9.1, 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.59 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

E. 3-Cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo



5

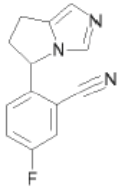
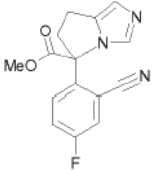
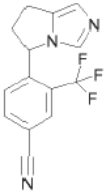
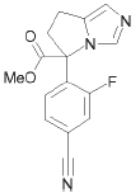
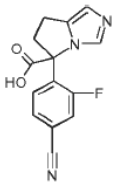
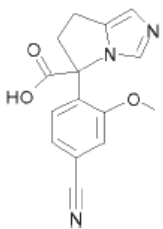
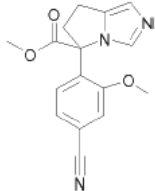
El ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (0.02g, 70 mmol) se disuelve en DMSO (2 mL) y Et₃N (0.2 mL) y se calienta a 100°C durante 2 horas. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se purifica a través de HPLC en fase reversa (5-100% MeCN/agua w/ 0.1 % TFA) para dar 3-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-benzonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 244.2, 246.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (Sal de TFA) δ ppm 2.60-2.73 (m, 1 H), 3.08-3.20 (m, 2 H), 3.22-3.36 (m, 1 H), 6.04 (dd, *J*=7.6, 5.8 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H).

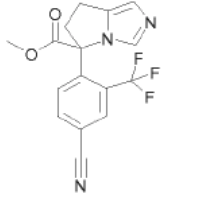
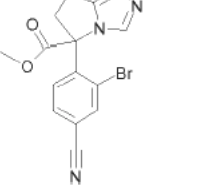
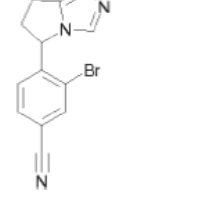
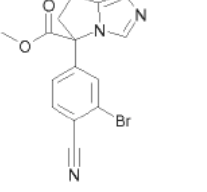
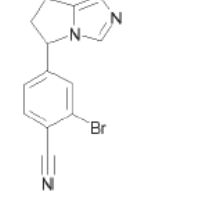
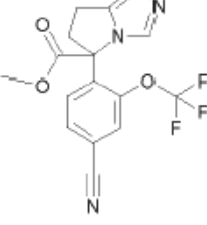
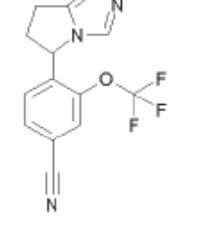
Los siguientes compuestos se preparan de manera similar (Tabla 2):

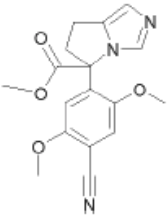
10

Tabla 2. Compuestos de Fórmula (II)

Estructura	Nombre de compuesto y datos analíticos
	Butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.88 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H), 1.21-1.30 (m, 2 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 2.60 (ddd, <i>J</i> =13.0, 8.4, 3.4, 1 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.68 (ddd, <i>J</i> =13.1, 9.1, 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.17 (app t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H), 6.59 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 340 (M+H).
	Etil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.26 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H), 2.62-2.74 (m, 2 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 3.82-3.91 (m, 1 H), 4.24-4.35 (m, 2 H), 6.55 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.48 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 316, 318 (M+H).
	4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metoxibenzonitrilo. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.34-2.45 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 2 H), 3.02-3.14 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.68 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 240 (M+H).
	4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.84-2.98 (m, 2 H), 3.10-3.23 (m, 1 H), 5.67 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.3 Hz, 1 H), 6.78-6.84 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 228 (M+H).

Estructura	Nombre de compuesto y datos analíticos
	<p>2-(6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-il)-5-fluorobenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.94 (app t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 5.73 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 6.82-6.90 (m, 2 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 (dd, $J=7.7, 2.7$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 228 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(2-Ciano-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.70-2.85 (m, 2 H), 2.99-3.09 (m, 1 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 6.70 (dd, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.47 (dd, $J=7.6, 2.8$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 286 (M+H).</p>
	<p>4-(6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-il)-3-trifluorometilbenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.41-2.51 (m, 1 H), 2.96 (app t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.16-3.27 (m, 1 H), 5.76 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 278 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.63-2.79 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 1 H), 3.61-3.73 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 6.72 (app t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 286 (M+H).</p>
	<p>Ácido 5-(4-Ciano-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 3.19 (m, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.25-3.34 (obs m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.63-7.76 (m, 3 H), 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 272 (M+H).</p>
	<p>Ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2.93-3.05 (m, 2 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 284 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 298 (M+H).</p>

Estructura	Nombre de compuesto y datos analíticos
	<p>Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.61-2.80 (m, 2 H), 2.92-3.09 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84-3.98 (m, 1 H), 6.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 336 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(2-Bromo-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62-2.82 (m, 2 H), 3.01 (dd, $J=15.2$, 8.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86-3.97 (m, 1 H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 346, 348 (M+H).</p>
	<p>3-Bromo-4-(6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ d ppm 2.39-2.51 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 2 H), 3.15-3.29 (m, 1 H), 5.71 (dd, $J=8.3$, 3.8 Hz, 1 H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 288, 290 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(3-Bromo-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (TFA salt) δ ppm 2.87-2.99 (m, 1 H), 2.99-3.10 (m, 2 H), 3.39-3.50 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 346, 348 (M+H).</p>
	<p>2-Bromo-4-(6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-il)benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.78-2.94 (m, 2 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 5.44 (dd, $J=8.0$, 4.9 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 288, 290 (M+H).</p>
	<p>Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.54-2.64 (m, 1 H), 2.69-2.81 (m, 1 H), 2.95-3.08 (m, 1 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.56-7.62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 352 (M+H).</p>
	<p>4-(6,7-dihidro-5<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>c</i>]imidazol-5-il)-3-trifluorometoxi benzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.40 -2.50 (m, 1 H), 2.83 -3.00 (m, 2 H), 3.11 -3.24 (m, 1 H), 5.69 (dd, $J=8.1$, 4.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.1$, 1.3 Hz, 1 H), 7.58 -7.63 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 294 (M+H).</p>

Estructura	Nombre de compuesto y datos analíticos
	Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2,5-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.55-2.63 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 2.98 (ddd, J=15.5, 8.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.69 (s, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.29 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 328 (M+H).

F. Resolución quiral de compuestos seleccionados de la fórmula II dada como en el Ejemplo 3.

1) (R) y (S)-3-Cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo

5 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak IA usando 70% EtOAc:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 22.4 min) y enantiómero B (t_r = 41.9 min).

2) metil éster del ácido (R) y (S)-5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS usando 15% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 51.8 min) y enantiómero B (t_r = 63.2 min).

10 3) (R) y (S)- 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-metoxibenzonitrilo

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H usando 1% EtOH:MeCN como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 16.7 min) y enantiómero B (t_r = 25.7 min).

4) metil éster del ácido (R) y (S)-5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico

15 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando columna ChiralPak AD usando 30% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 31.6 min) y enantiómero B (t_r = 41.7 min).

5) (R) y (S)-4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-fluorobenzonitrilo

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H usando MeCN como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 16.7 min) y enantiómero B (t_r = 22.5 min).

6) metil éster del ácido (R) y (S)-5-(4-Ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico

20 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 61.4 min) y enantiómero B (t_r = 73.8 min).

7) (R) y (S)-3-Bromo-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo

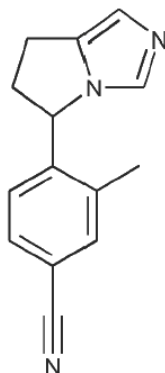
25 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H usando 25% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 44.0 min) y enantiómero B (t_r = 66.0 min).

8) (R) y (S)-4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-trifluorometoxibenzonitrilo

La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H usando 10% IPA:heptano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 53.4 min) y enantiómero B (t_r = 59.4 min).

30 Ejemplo 4

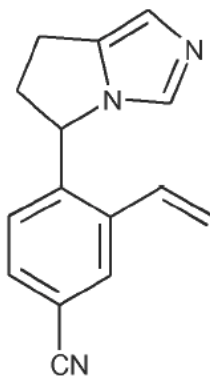
A. 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-metilbenzonitrilo



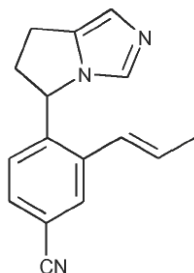
A una solución de 3-bromo-4-(6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo (0.100 g, 0.347 mmol) Dado en el Ejemplo 3 (tabla 2) y trimetilboroxina (0.145 g, 1.04 mmol) en DME (3 mL), se agregan soluciones acuosas de Na₂CO₃ (0.69 mL, 2 M) y KOH (0.17 mL, 2 M). Después de desgasificar con nitrógeno, se agrega Pd(PPh₃)₄ (0.040 g, 0.035 mmol). La mezcla se calienta en un reactor de microondas a 130°C durante 1.5 horas. En ese punto la LCMS muestra el consumo del material de partida. La solución se diluye con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa resultante se extrae adicionalmente con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar el producto crudo se filtra a través de filtro de 0.45 µm y luego se purifica por HPLC preparativa (0% durante 5 minutos y 0 - 34% de acetonitrilo con TFA al 0.1 % en 17 minutos). MS (ESI) *m/z* 224.0 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.33-2.42 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.84-2.95 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 5.54 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto del título se alcanza por HPLC Quiral utilizando columna ChiralPak AS-H y hexano/EtOH 9:1 para dar el enantiómero A (*t_r* = 84 minutos) y el enantiómero B (*t_r* = 104 minutos).

Se preparan de manera similar los siguientes Ejemplos:

1) 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-il) -3-vinilbenzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 236.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.36-2.51 (m, 1 H), 2.83-2.96 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 5.57 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 5.63 (dd, *J*=8.1, 4.5 Hz, 1 H), 5.77 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.90 (dd, *J*=17.2, 11.1 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.48 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H). La resolución de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H usando 4:1 Heptano/IPA como fase móvil para dar el enantiómero A (*t_r* = 32.3 min) y enantiómero B (*t_r* = 58.2 min).

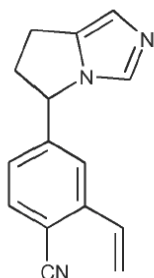


2) 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-il) -3-((*E*)-propenil) benzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 250.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.97 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 2.37-2.49 (m, 1 H), 2.82-2.95 (m, 2 H), 3.04-3.18 (m, 1 H), 5.62 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 6.16-6.30 (m, 1 H), 6.53 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H).

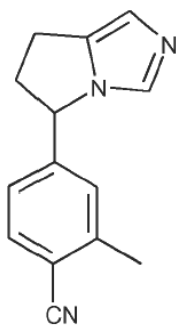


A partir de 2-Bromo-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo dado en el Ejemplo 3 (tabla 2) se preparan los siguientes ejemplos por analogía con el Ejemplo 4A:

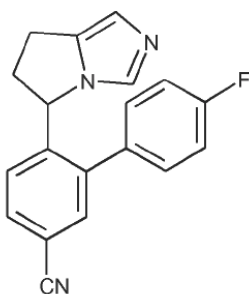
- 5 1) 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -2-vinilbenzonitrilo MS (ESI) m/z 236.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.43-2.56 (m, 1 H), 2.85-3.01 (m, 2 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 5.35 (dd, $J=7.8, 5.6$ Hz, 1 H), 5.57 (d, $J=11.1$ Hz, 1 H), 5.90 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.01-7.10 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.35 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).



- 10 2) 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -2-metilbenzonitrilo MS (ESI) m/z 224.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (Sal de TFA) δ ppm 2.51 (s, 3 H), 2.52-2.61 (m, 1 H), 2.94-3.20 (m, 3 H), 5.65 (app t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.18-7.23 (obs m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H).



B. 6-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -4'-fluoro-bifenil-3-carbonitrilo

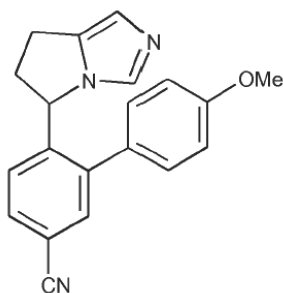


- 15 A una solución de 3-bromo-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo (0.100 g, 0.347 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (0.158 g, 1.04 mmol) en DME (2 mL), se agregan soluciones acuosas de Na_2CO_3 (0.69 mL, 2 M)

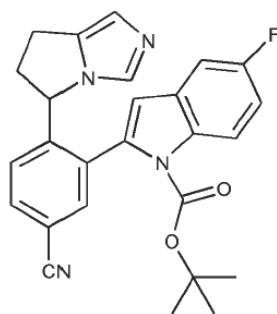
y KOH (0.17 mL, 2 M). Después de desgasificar con nitrógeno, se agrega $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.040 g, 0.035 mmol). La mezcla se calienta en un reactor de microondas a 130°C, durante 20 minutos. La LCMS muestra el consumo del material de partida. La solución es diluida entonces con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa resultante se extrae adicionalmente con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar, el producto crudo es purificado por cromatografía instantánea (hexano/EtOAc, y luego MeOH/DCM al 10%) seguida por HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 - 50% con TFA al 0.1% en 21 minutos). Después de concentrar y basificar, se obtiene 6-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -4'-fluorobifenil-3-carbonitrilo en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z 304.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.38-2.54 (m, 1 H), 2.76-3.03 (m, 3 H), 5.33 (app t, $J=6.7$ Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.15-7.24 (m, 3 H), 7.29 (dd, $J=13.4, 5.1$ Hz, 2 H), 7.54-7.65 (m, 2 H).

Se preparan de manera similar los siguientes Ejemplos:

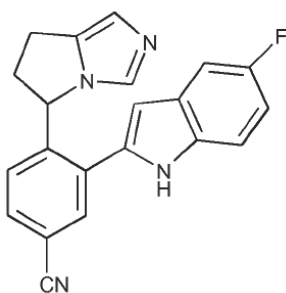
1) 6-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -4'-metoxibifenil-3-carbonitrilo MS (ESI) m/z 316.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60-2.73 (m, 1 H), 2.96-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 5.63 (app t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.32 (br s, 1 H).



2) *tert*-butil éster del ácido 2-[5-Ciano-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) fenil] -5-fluoroindol-1-carboxílico. MS (ESI) m/z 443.2 (M+H)

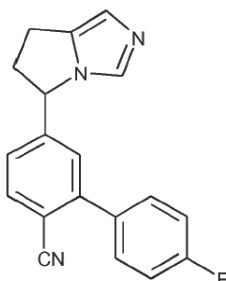


3) 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-(5-fluoro-1H-indol-2-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 343.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.50-2.61 (m, 1 H), 2.86-3.04 (m, 2 H), 3.06-3.17 (m, 1 H), 5.77 (dd, $J=8.0, 5.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.01 (app dt, $J=9.1, 2.5$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.30 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J=8.8, 4.3$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 9.93 (br s, 1 H).

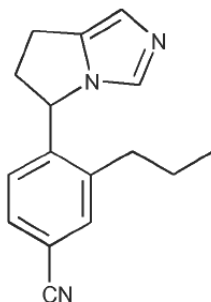


A partir de 2-Bromo-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo dado en el Ejemplo 3 (tabla 2) Se prepara el siguiente Ejemplo por analogía al Ejemplo 4B:

5 5-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -4'-fluorobifenil-2-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 304.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.48-2.62 (m, 1 H), 2.89-3.05 (m, 2 H), 3.08-3.20 (m, 1 H), 5.42 (dd, $J=7.7$, 5.9 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.04 (app t, $J=9.0$ Hz, 2 H), 7.13-7.21 (m, 3 H), 7.46 (dd, $J=8.7$, 5.2 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H).



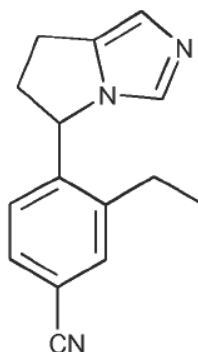
C. 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-(*n*-propil) benzonitrilo



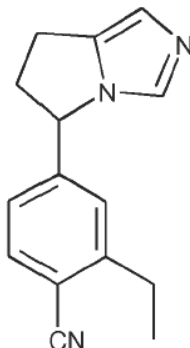
10 Una suspensión de 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-((*E*)-propenil) benzonitrilo (0.150 g, 0.602 mmol), 20% (p/p) paladio sobre carbono(0.040 g), THF (15 mL), y EtOH (15 mL) es agitada bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 60 horas. La suspensión es entonces filtrada, y el filtrado es concentrado. El residuo es purificado entonces por cromatografía instantánea (Hexano/EtOAc, y entonces 10% MeOH/EtOAc) para dar 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-(*n*-propil) benzonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 252.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.04 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 2.33-2.45 (m, 1 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.92 (app t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 5.58 (dd, $J=7.8$, 5.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H).

Los siguientes ejemplos se preparan de manera similar:

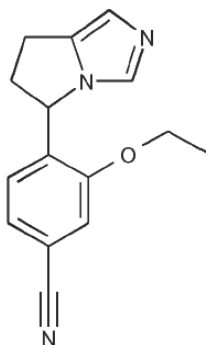
20 1) 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-etilbenzonitrilo. MS (ESI) m/z 238.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.34-2.47 (m, 1 H), 2.68-2.88 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 2 H), 3.07-3.19 (m, 1 H), 5.59 (dd, $J=7.8$, 5.1 Hz, 1 H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.43 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H y 4:1 heptano/*i*-PrOH para dar el enantiómero A (t_r = 28.1 min) y enantiómero B (t_r = 43.1 min).



2) 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -2-etilbenzonitrilo. MS (ESI) m/z 238.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.37-2.55 (m, 1 H), 2.78-3.01 (m, 4 H), 3.02-3.18 (m, 1 H), 5.26-5.40 (m, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 6.99 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.05 (br s, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H).



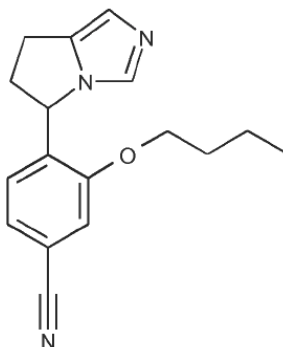
5 D. 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-etoxibenzonitrilo



10 Una solución de 3-bromo-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo (0.090 g, 0.312 mmol) dadas en el Ejemplo 3 (tabla 2), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.029 g, 0.031 mmol), BINAP (0.039 g, 0.062 mmol), Cs_2CO_3 (0.204 g, 0.625 mmol), EtOH (0.091 mL, 1.54 mmol), y DME (4 mL) se calienta en un reactor de microondas a 135°C durante 1.5 horas. En ese punto la LCMS mostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtra y luego se concentra el filtrado. El residuo se purifica entonces por cromatografía instantánea (0-10% MeOH/DCM) para dar 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-etoxibenzonitrilo. MS (ESI) m/z 254.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) (Sal de TFA) δ ppm 1.32 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 2.69-2.82 (m, 1 H), 3.07-3.22 (m, 3 H), 4.02-4.22 (m, 2 H), 5.92-6.03 (m, 1 H), 7.27 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.36 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H).

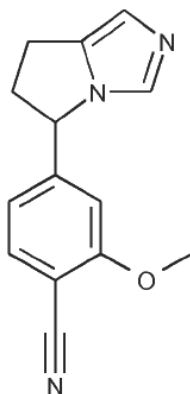
15 De manera similar se preparan los siguientes Ejemplos:

3-Butoxi-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 282.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.46-1.59 (m, 2 H), 1.78-1.88 (m, 2 H), 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 4.06 (app t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 5.67 (dd, $J=8.2, 4.2$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.13 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H).

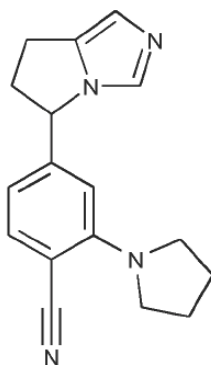


A partir de 2-Bromo-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo dado en el Ejemplo 3 (tabla 2) se prepara el siguiente Ejemplo por analogía con el ejemplo 4D:

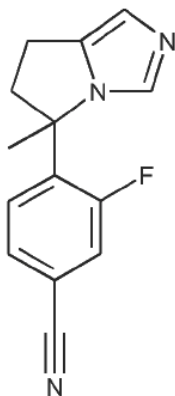
1) 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -2-metoxibenzonitrilo. MS (ESI) m/z 240.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (Sal de TFA) δ ppm 2.97-3.17 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 5.65 (app t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H).



2) 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -2-pirrolidin-1-il-benzonitrilo. MS (ESI) m/z 279.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.97- 2.03 (m, 4 H), 2.44-2.58 (m, 1 H), 2.85-2.98 (m, 2 H), 2.99-3.13 (m, 1 H), 3.53-3.60 (m, 4 H), 5.25 (dd, $J=7.7$, 5.9 Hz, 1 H), 6.26 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 6.38 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H).



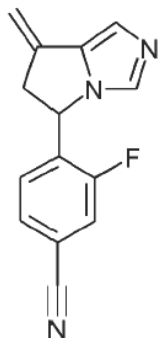
E. 3-Fluoro-4-(5-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo



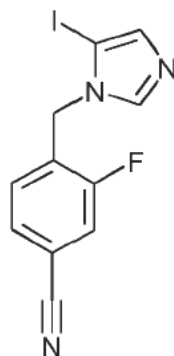
Una solución de 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -4-fluorobenzonitrilo (0.050 g, 0.220 mmol) dada en el Ejemplo 3 (tabla 2), 18-corona-6 (0.006 g, 0.022 mmol), y THF (2 mL) se enfría a -78°C . Se agrega entonces KHMDS (0.66 mL, 0.5 M). Después de 20 minutos se agrega Mel (0.07 mL, 1.10 mmol). Después de 2.5 horas la solución se diluye con NaHCO_3 saturado y DCM. La capa acuosa se extrae posteriormente con DCM (3 x 20 mL).

Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), filtran y se concentran. El residuo se purifica a través de cromatografía instantánea (50-100% EtOAc/hexanos) para dar 3-fluoro-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 242.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.01 (s, 3 H), 2.49-2.62 (m, 1 H), 2.73-2.99 (m, 3 H), 6.35 (app t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=10.9$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H).

F. 3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo

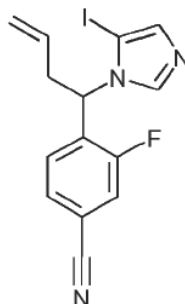


3-Fluoro-4-(5-yodo-imidazol-1-ilmetil) benzonitrilo



- 10 Una mezcla de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (17.1 g, 39.2 mmol) y 4-bromometil-3-fluorobenzonitrilo (9.65 g, 45.08 mmol) en 150 mL de acetonitrilo seco se agita a temperatura ambiente durante 7 días. Después de concentrar, el residuo se mezcla con metanol y se calienta a reflujo durante 1.5 horas. El solvente se retira subsecuentemente y el residuo se trata con HCl 1 M (300 mL). La suspensión resultante se filtra y se lava con HCl (1 M). La solución combinada se ajusta a pH 9-10 mediante solución saturada de NaHCO_3 . La precipitación resultante se recolecta por filtración, se seca en horno al vacío. MS (ESI) m/z (M+H) 328.1.

3-Fluoro-4-[1-(5-yodo-imidazol-1-il) -but-3-enil] benzonitrilo

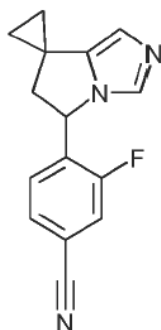


- 20 Se agrega LDA (1.5 M en THF, 20.85 mL, 31.7 mmol) gota a gota a una suspensión de 3-Fluoro-4-(5-yodo-imidazol-1-ilmetil) benzonitrilo (7.98 g, 24.4 mmol) en 150 mL de THF seco a -78°C . Después de 1 hora a esa temperatura, se agrega bromuro de alilo (2.09 mL, 24.4 mmol) lentamente, y la mezcla resultante se agita a -78°C durante 3 horas.

La reacción se detiene con solución saturada de NH_4Cl , y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purifica por columna instantánea. MS (ESI) m/z (M+H) 368.0.

5 Una mezcla de 3-Fluoro-4-[1-(5-yodo-imidazol-1-il) -but-3-enil] benzonitrilo (2.14 g, 5.83 mmol), $\text{PS-PPh}_3\text{-Pd}$ (0.06 mmol) y Et_3N (4.0 mL, 29.15 mmol) en 20 mL de DMF se calienta a 150°C por microondas durante 1 hora. Después de la filtración y evaporación, el residuo se disuelve casi todo con solución HCl 1 M. La mezcla negra resultante se filtra, y la solución se ajusta subsecuentemente a pH 9-10 con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla resultante se extrae con CH_2Cl_2 , y los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purifica por columna instantánea. MS (ESI) m/z 240.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.71 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.0 Hz, 1 H), 5.35 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.98 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.05-2.99 (m, 1 H). La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logran mediante HPLC quiral utilizando la columna ChiralPak IA con EtOH-hexanos (20%, v/v) fase móvil para dar el enantiómero A ($t_r = 21$ minutos) y el enantiómero B ($t_r = 25$ minutos).

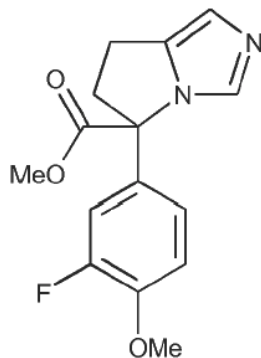
G. 5'-[2-fluoro-4-ciano-fenil] -5',6'-dihidrospiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[1,2-c]imidazol]



15 Una solución de TFA (0.234 mL, 3 mmol) en 0.6 mL de CH_2Cl_2 seco se agrega gota a gota a una solución de Et_2Zn (1 M in Hexanos, 3.06 mL, 3.06 mmol) a 0°C . La solución resultante se trata subsecuentemente con una solución de CH_2I_2 (0.246 mL, 3.06 mmol) en CH_2Cl_2 (0.4 mL). Después de 2 horas a 0°C , se agrega una solución de 3-fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo (333.8 mg, 1.392 mmol) en CH_2Cl_2 . Después de la noche, la reacción se detiene con solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 (20 mL x 4). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar, el residuo se purifica por cromatografía y produce 112 mg de aceite. MS (ESI) m/z 254.2 (M+H). ^1H RMN (400.3 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1 H), 7.54-7.52 (m, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.27 (brs, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.61 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 1 H), 0.90-0.85 (m, 1 H).

25 Ejemplo 5

A. Metil éster del ácido 5-(3-Fluoro-4-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico



30 4-[2-(*tert*-Butil-dimetilsilanilo)etil] -1-tritil-1H-imidazol (6.5 g, 14.0 mmol) y metil éster del ácido bromo-(3-fluoro-4-metoxifenil) acético (5.8 g, 21.0 mmol) se agitan en 60 mL MeCN a temperatura ambiente durante 2 días. En ese punto se agregan MeOH (50 mL) y Et_3NH (50 mL) y la solución resultante se calienta a 75°C durante 0.5 horas. La solución se evapora y el residuo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (EtOAc/DCM

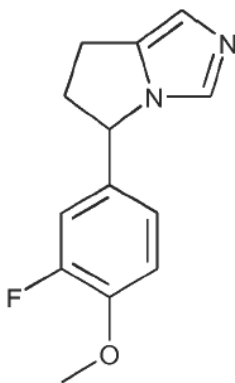
1:9→EtOAc/DCM 1:1) para dar metil éster del ácido {5-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil] -imidazol-1-il} -(3-fluoro-4-metoxifenil) acético en forma de un aceite. MS (ESI) m/z 423.3 (M+H).

5 El metil éster del ácido {5-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil] -imidazol-1-il} -(3-fluoro-4-metoxifenil) -acético (3.1 g, 7.34 mmol) se disuelve en THF (100 mL) y se enfría hasta 0°C y luego se agrega HCl en dioxano (11 mL, 4.0 M). Después de 2 horas, la solución se evapora hasta sequedad y el alcohol resultante, metil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil) -[5-(2-hidroxietil) -imidazol-1-il] acético, se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 309.2 (M+H).

10 El metil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil) -[5-(2-hidroxietil) imidazol-1-il] -acético (2.26 g, 7.34 mmol) se disuelve en DCM (100 mL) y se enfría hasta 0°C antes de agregar Et₃N (5.1 mL, 36.7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.7 mL, 8.81 mmol). Después de 1 hora, la solución se transfiere a un embudo de separación y se somete a partición entre DCM con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar un residuo crudo que se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (DCM → MeOH / DCM 5:95) para dar el mesilato intermediario puro en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 387.2 (M+H).

15 El mesilato anterior (1.8 g, 4.66 mmol) se disuelve en THF seco (50 mL) y se enfría a -78°C. A esta solución se agrega LHMDS (5.6 mL, 1.0 M THF). La solución se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se somete entonces a partición entre EtOAc y NH₄Cl saturado acuoso. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (DCM → MeOH / DCM 5:95) para dar metil éster del ácido 5-(3-fluoro-4-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 291.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64-2.86 (m, 3 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.62-6.68 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.80-6.89 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H).

20 B. 5-(3-fluoro-4-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol

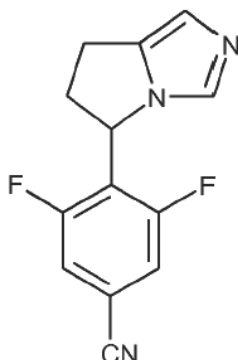


25 Metil éster del ácido 5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico (0.530 g, 1.82 mmol) se disuelve en THF/agua (20 mL) (3:2) y a la solución se agrega LiOH (0.230 g, 9.58 mmol). Después de 1 hora, la solución se lleva a pH 4-5 con HCl 1 M y luego se evapora hasta sequedad para dar el ácido 5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico que se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 277.2 (M+H).

30 El ácido anterior (0.500 g, 1.81 mmol) se disuelve en DMSO (8.0 mL) y Et₃N (3.0 mL) y se calienta en un reactor de microondas a 200°C durante 0.5 horas. La solución se evapora hasta sequedad y se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (MeOH/DCM 5:95→MeOH/DCM 1:9) para dar 5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 233.3 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.44-2.58 (m, 1 H), 2.81-3.11 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.25 (app t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 6.82-6.91 (m, 3 H), 6.95 (app t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H).

Ejemplo 5a

A. 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3,5-difluorobenzonitrilo



El metil éster del ácido 3-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il) propiónico (7.75 g, 19.5 mmol), J. Org. Chem. 2000, 65, 2229-2230, se disuelve en DCM (300 mL) y se enfría a -78°C. A este se agrega una solución en tolueno de DIBAL (21.0 mL, 1.5 M). Después de 2 horas se agrega MeOH (20 mL) seguido por solución de sal de Rochelle acuosa saturada (50 mL). La mezcla se somete a partición entre DCM y solución de sal Rochelle acuosa saturada. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo crudo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (MeOH/DCM 1:99 → MeOH/DCM 5:95) para dar el aldehído, 3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propionaldehído en forma de una goma amarilla (cas # 184030-88-4). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.83 (s, 1 H), 7.38-7.31 (m, 10H), 7.16-7.12 (m, 6H), 6.58 (s, 1 H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H).

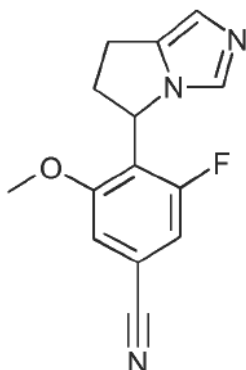
Se disuelve diisopropilamina (0.53 mL, 3.75 mmol) en 5 mL de THF y se enfría hasta -78°C. A esta se agrega *n*-BuLi (2.3 mL, 1.6M in hexanos). Después de 15 minutos, se agrega una solución de 3,5-difluorobenzonitrilo (0.52 g, 3.75 mmol) y THF (5 mL) y la solución se mantiene a esa temperatura durante 0.5 horas antes de agregar a una solución de 3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propionaldehído y THF (20 mL). Después de 2 horas, la solución se diluye con EtOAc y se detiene con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se somete entonces a partición entre EtOAc y NH₄Cl saturado acuoso. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc/hexanos 2:8→EtOAc) para dar 3,5-difluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] benzonitrilo en forma de un polvo amarillo. MS (ESI) *m/z* 506.2 (M+H).

Se disuelve 3,5-Difluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] benzonitrilo (0.105 g, 0.21 mmol) en DMF (5 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega Et₃N (0.043 mL, 0.31 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.019 mL, 0.25 mmol). Después de 2 horas, la LCMS muestra la presencia del mesilato intermediario [MS (ESI) *m/z* 584.3 (M+H)]. La solución se evapora hasta sequedad y se disuelve en DMF (5 mL), al cual se agrega K₂CO₃ (0.086 g, 0.62 mmol) y NaI (0.093 g, 0.62 mmol) y la mezcla se calienta a 90°C durante 0.5 horas. La solución se evapora entonces, se disuelve en MeCN y se filtra. El residuo crudo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (MeOH/DCM 1:99 → MeOH/DCM 1:9) para dar 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3,5-difluorobenzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 246.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.72-2.85 (m, 1 H), 2.93-3.05 (m, 1 H), 3.08-3.21 (m, 2 H), 5.75 (app t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.18-7.41 (m, 3 H).

B. 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-fluoro-5-metoxibenzonitrilo

Se disuelve 3,5-Difluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] benzonitrilo (0.105 g, 0.21 mmol) en DMF (5 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega Et₃N (0.043 mL, 0.31 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.019 mL, 0.25 mmol). Después de 2 horas, la LCMS muestra la presencia del mesilato intermediario [MS (ESI) *m/z* 584.3 (M+H)]. La solución se evapora hasta sequedad y se disuelve en DMF (5 mL), al cual se agrega K₂CO₃ (0.086 g, 0.62 mmol) y NaI (0.093 g, 0.62 mmol) y la mezcla se calienta a 90°C durante 0.5 horas. La solución se evapora entonces, se disuelve en MeCN y se filtra. El residuo crudo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (MeOH/DCM 1:99 → MeOH/DCM 1:9) para dar 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3,5-difluorobenzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 246.2 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.72-2.85 (m, 1 H), 2.93-3.05 (m, 1 H), 3.08-3.21 (m, 2 H), 5.75 (app t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.18-7.41 (m, 3 H).

B. 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-fluoro-5-metoxibenzonitrilo

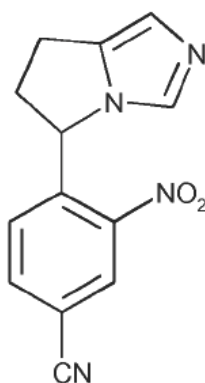


Las condiciones utilizadas para sintetizar el 3-fluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] -5-metoxibenzonitrilo son similares al procedimiento anterior para la síntesis del 3,5-difluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 537.2 (M+H).

- 5 Se disuelve 3-fluoro-4-[1-hidroxi-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) -propil] -5-metoxibenzonitrilo (0.283 g, 0.55 mmol) en DCM (5 mL) al cual se agrega cloruro de tionilo (0.12 mL, 1.64 mmol). La solución se calienta hasta reflujo durante 1 hora antes de que la reacción se deje enfriar a temperatura ambiente y se someta a partición entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora.
- 10 El cloruro crudo se disuelve en DMF (5 mL), al cual se agrega K₂CO₃ (0.243 g, 1.76 mmol) y NaI (0.25 g, 1.66 mmol) y la mezcla se calienta a 120°C durante 0.5 horas en un microondas. Esta solución se evapora entonces, se disuelve en MeCN y se filtra. El residuo crudo es purificado a través de cromatografía de columna instantánea (MeOH/DCM 1:99 → MeOH/DCM 1:9) y finalmente HPLC para dar 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-fluoro-5-metoxibenzonitrilo en forma de la sal de TFA. MS (ESI) m/z 258.3 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (Sal de TFA) δ ppm 2.79-2.93 (m, 1 H), 3.05-3.19 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 6.05 (app t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.10 (dd, $J=9.6, 1.3$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H).
- 15

Ejemplo 6

A. 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-nitrobenzonitrilo



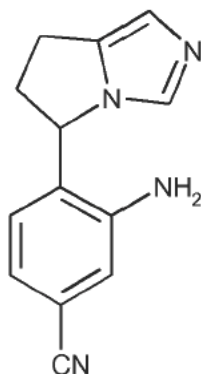
- 20 3-[2-(*tert*-Butildimetilsilanilo)etil] -1-tritil-1*H*-imidazol (1.00 g, 2.13 mmol) y 4-bromometil-3-nitrobenzonitrilo (cas# 223512-70-7, preparado en WO9919301) (0.77 g, 3.20 mmol), preparada a través del procedimiento general de bromación bencílica descrito anteriormente, se disuelven en MeCN (11 mL) y se agitan a temperatura ambiente durante 15 horas. En ese momento la solución se diluye con MeOH (5 mL) y Et₂NH (1 mL) y luego se calienta a 70°C durante 1.5 horas. La solución se evapora entonces a sequedad y el residuo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (20-100% EtOAc/hexanos) para dar 4-{5-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil] imidazol-1-ilmetil} -3-nitrobenzonitrilo en forma de un aceite. MS (ESI) m/z 387.0 (M+H).
- 25

El 4-{5-[2-(*tert*-Butildimetilsilanilo)etil] imidazol-1-ilmetil} -3-nitrobenzonitrilo (0.540 g, 1.40 mmol) se disuelve en THF (8 mL) y MeOH (2 mL) y se enfría a 0°C. Luego se agrega una solución en dioxano de HCl (1.75 mL, 4.0 M, 7 mmol). Después de 0.5 horas, se concentra la solución.

- 30 El residuo crudo, 4-[5-(2-hidroxietil) imidazol-1-ilmetil] -3-nitrobenzonitrilo, se toma entonces en CH₂Cl₂ (10 mL), se enfría a 0°C, y se trata con Et₃N (0.58 mL, 4.19 mmol). A esta solución se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.13

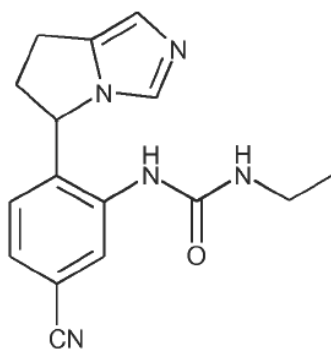
5 mL, 1.68 mmol). Después de 0.5 horas, la solución se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL). La capa orgánica se extrae adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las capas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar el ácido metanosulfónico crudo 2-[3-(4-ciano-2-nitrobenzil) -3*H*-imidazol-4-il] etil éster. Una suspensión del residuo de ácido metanosulfónico 2-[3-(4-ciano-2-nitrobenzil) -3*H*-imidazol-4-il] etil éster, DMF (17 mL), yoduro de sodio (0.630 g, 4.19 mmol), Et₃N (0.58 mL, 4.19 mmol), y carbonato de potasio (0.580 g, 4.19 mmol) se calienta a 60°C durante 1 hora y luego a 75°C durante 2 horas adicionales. En ese punto la solución se concentra y se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL). La capa orgánica se extrae adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las capas combinadas se secan (Na₂SO₄). El residuo se purifica entonces a través de HPLC (fase reversa, CH₃CN/H₂O) para dar 4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z* 254.9 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48-2.57 (m, 1 H), 2.81-2.92 (m, 1 H), 2.92-3.01 (m, 1 H), 3.35-3.47 (m, 1 H), 6.03 (dd, *J*=8.6, 3.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H).

B. 3-Amino-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo



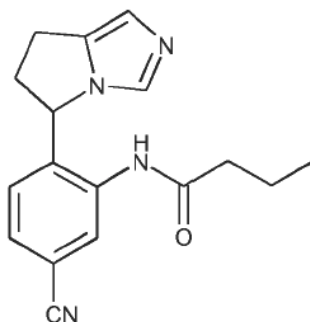
15 4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -3-nitrobenzonitrilo (0.054 g, 0.212 mmol) se disuelve en THF (2 mL) y EtOH (2 mL) y se agrega entonces paladio al 5% sobre carbono (húmedo) (15 mg). La mezcla se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra entonces y se concentra. El residuo se purifica a través de HPLC (fase reversa, CH₃CN/H₂O) para dar 3-amino-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z* 225.0 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CH₃CN) (Sal de TFA) δ ppm 2.45-2.57 (m, 1 H), 2.99-3.16 (m, 3 H), 4.47 (br s, 2 H), 5.68-5.75 (m, 1 H), 6.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H).

C. 1-[5-Ciano-2-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) fenil] -3-etilurea



25 A una solución de 3-Amino-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) benzonitrilo (0.090 g, 0.420 mmol), dada como ejemplo 6B, y DMF (5 mL) se agrega etilisocianato (0.040 mL, 0.510 mmol). La solución se calienta a 70°C en un reactor de microondas durante 1.5 horas seguido por calentamiento a 70°C en un baño de aceite durante la noche. La solución se concentra entonces y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (1-10% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 1-[5-Ciano-2-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) fenil] -3-etilurea. MS (ESI) *m/z* 296.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 2.47-2.62 (m, 1 H), 2.82-3.04 (m, 2 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 3.21-3.33 (m, 2 H), 5.63 (app t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 7.97 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H).

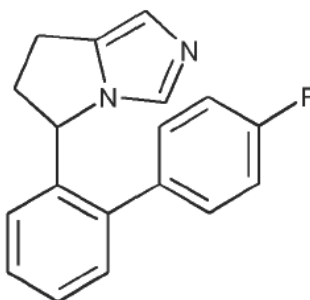
D. N-[5-Ciano-2-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-il) -fenil] -butiramida



Una solución en DMF (3 mL de 3-Amino-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) benzonitrilo (0.095 g, 0.42 mmol), dada como ejemplo 6B, se trata con Et₃N (0.09 mL, 0.64 mmol) y cloruro de butirilo (0.05 mL, 0.51 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora se concentra la solución. La purificación a través de HPLC preparativa da N-[5-Ciano-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il) -fenil] -butiramida. MS (ESI) *m/z* 295.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.67-1.80 (m, 2 H), 2.35 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 2.49-2.61 (m, 1 H), 2.88-3.01 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 5.56 (dd, *J*=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.45 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 7

- 10 A. 5-(4'-Fluorobifenil-2-il) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol

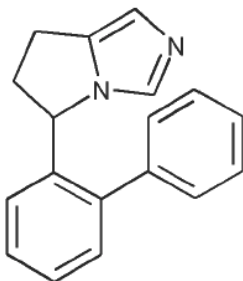


- 15 A una suspensión de 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) etanol (0.65 g, 1.80 mmol), acetonitrilo (9 mL) y CH₂Cl₂ (12 mL) se agrega una solución de 2-bromometil-4'-fluorobifenilo (0.478 g, 1.80 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra y el residuo se toma en MeOH y se calienta a 75°C durante 3.5 horas. La solución se concentra entonces y el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso al 5%. La capa acuosa se extrae entonces con CH₂Cl₂ (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. El residuo se purifica entonces por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH) para dar 2-[3-(4'-fluorobifenil-2-ilmetil) -3H-imidazol-4-il] etanol. MS (ESI) *m/z* 297.1 (M+H).
- 20 A una solución de 2-[3-(4'-fluorobifenil-2-ilmetil) -3H-imidazol-4-il] etanol (0.341 g, 1.15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agrega, cloruro de tionilo (0.11 mL, 1.50 mmol) a 0°C. La mezcla se calienta entonces a reflujo durante 3 horas antes de que se retire el solvente y el residuo se seque bajo presión reducida para dar 5-(2-cloroetil) -1-(4'-fluorobifenil-2-ilmetil) -1H-imidazol. EL residuo se toma en THF (60 mL). Se agrega TMEDA (0.71 mL, 4.72 mmol), seguido por una solución en hexano/THF de LDA (2.62 mL, 1.8 M) a -78°C. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 5 horas. El
- 25 LDA en exceso es anulado por la adición de NH₄Cl saturado. La mezcla se diluye entonces con CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se separa y se lava con agua, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el residuo es purificado por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH) para dar 5-(4'-fluorobifenil-2-il) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol. MS (ESI) *m/z* 279.1 (M+H). La resolución de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral utilizando columna ChiralPak AD e IPA:hexano al 13% para dar el enantiómero
- 30 A (*t_r* = 9.6 min) y el enantiómero B (*t_r* = 12.6 min). Para el enantiómero B: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (Sal de HCL) δ ppm 2.68-2.79 (m, 1 H), 2.95-3.06 (m, 2 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 5.55 (app t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.18 (app t, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.49 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H).

Se prepara de manera similar el Ejemplo de Referencia siguiente:

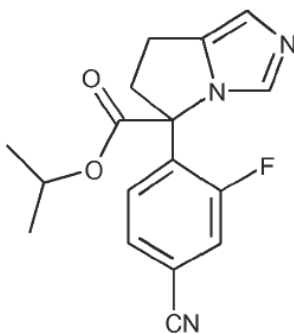
- 35 5-Bifenil-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol. MS (ESI) *m/z* 261.3 (M+H). La resolución de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del compuesto del título se logran mediante HPLC quiral utilizando columna ChiralPak AD e IPA:hexano al 13%

para dar el enantiómero A (t_r = 9.1 min) y el enantiómero B (t_r = 12.4 min). Para el enantiómero B: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) (Sal de TFA) δ ppm 2.65-2.74 (m, 1 H), 3.00 (ddd, J =15.6, 10.8, 8.5 Hz, 2 H), 3.09-3.19 (m, 1 H), 5.67-5.73 (m, 1 H), 7.08-7.14 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.32-7.41 (m, 3 H), 7.42-7.50 (m, 5 H), 8.66 (s, 1 H).



5 Ejemplo de referencia 8

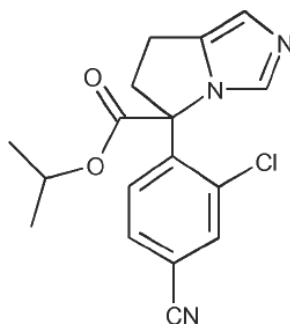
A. Isopropil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico



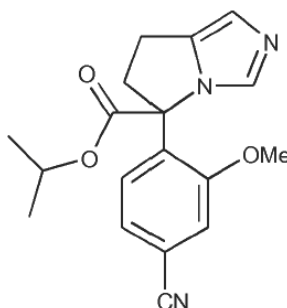
- 10 A una solución de metil éster del ácido 5-(4-ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (0.186 g, 0.652 mmol) en THF (15 mL), se agregó una solución acuosa de LiOH (0.065 mL, 2 M). La solución se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, tiempo en el cual la LCMS mostró solamente material de partida. En ese momento se agrega H_2O adicional (1.5 mL). Después de 1 hora adicional el material de partida había sido consumido. La solución se neutraliza entonces a pH 5-6 con HCl 1 N y se evaporó a sequedad. El ácido crudo, ácido carboxílico 5-(4-ciano-2-fluoro-fenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5 se utiliza sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 272.0 (M+H).
- 15 Se suspende ácido 5-(4-Ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (0.15 g, 0.279 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y DMF (0.01 mL) y se enfría a 0°C . Se agrega entonces gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (0.31 mL, 2 M) en CH_2Cl_2 . Después de 1 hora se agrega *i*-PrOH (3 mL). Después de 2 horas se agrega Et_3N hasta solución básica y la solución se concentra. La pasta resultante se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ acuoso saturado (1:1) y salmuera, luego se seca sobre Na_2SO_4 . Después de concentrar, el residuo se
- 20 purifica por HPLC (2-38% MeCN/ H_2O que contienen 0.1 % de TFA) para dar isopropil éster del ácido 5-(4-ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico en forma de un sólido. MS (ESI) m/z 314.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) (Sal de TFA) δ ppm 1.22 (d, J =6.06 Hz, 3 H), 1.23 (d, J =6.06 Hz, 3 H), 3.01-3.18 (m, 3 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 5.08-5.18 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.34 (app t, J =8.08 Hz, 1 H), 7.62-7.68 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H).

De forma similar se preparan los siguientes Ejemplos:

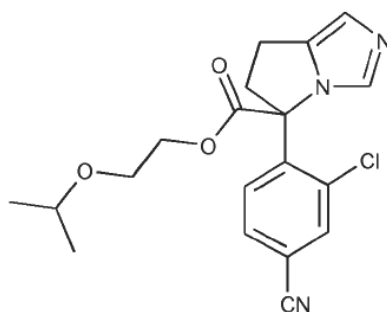
- 25 1) isopropil éster del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 330.2, 332.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.23 (d, J =6.3 Hz, 3 H), 1.27 (d, J =6.3 Hz, 3 H), 2.63- 2.77 (m, 2 H), 2.94-3.07 (m, 1 H), 3.81-3.93 (m, 1 H), 5.09-5.22 (m, 1 H), 6.54 (d, J =8.1 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.50 (dd, J =8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.73 (d, J =1.5 Hz, 1 H).



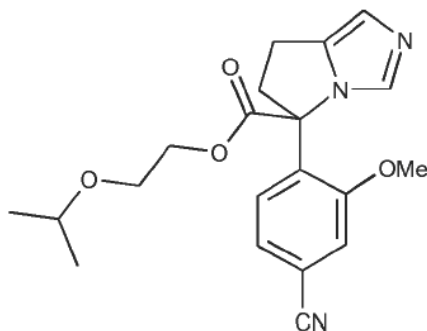
2) Isopropil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 326.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 1.23 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 2.65-2.76 (m, 1 H), 2.97 (ddd, $J=15.4, 9.4, 2.8$ Hz, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H).



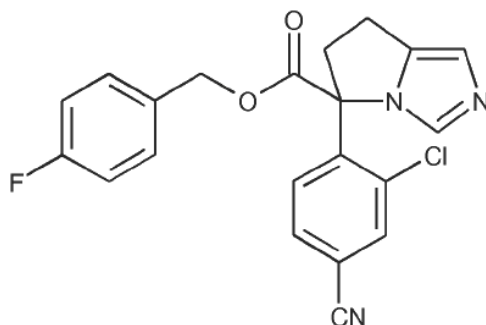
3) 2-isopropoxietil éster del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 374.2, 376.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de HCL) δ ppm 1.08 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H), 1.10 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H), 2.89-3.02 (m, 2 H), 3.17-3.28 (m, 1 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.61 (app t, $J=4.5$ Hz, 2 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 4.25-4.33 (m, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 10.6 (br s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 2:8 IPA/hexano como fase móvil para dar el enantiómero A ($t_r = 23.9$ min) y enantiómero B ($t_r = 38.6$ min).



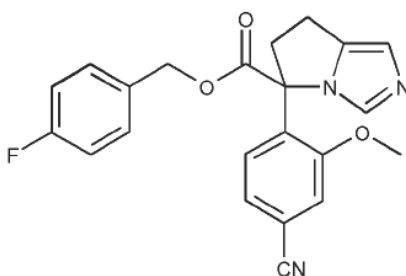
4) 2-isopropoxietil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 370.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.08 (d, $J=6.1$, 3 H), 1.10 (d, $J=6.1$, 3 H), 2.58-2.78 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 1 H), 3.44-3.58 (m, 3 H), 3.62-3.73 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.14-4.23 (m, 1 H), 4.35-4.44 (m, 1 H), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.15 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H).



- 5) 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 396.1, 398.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.68-2.80 (m, 2 H), 2.99-3.09 (m, 1 H), 3.84-3.91 (m, 1 H), 5.22 (ABq, $J=11.9$ Hz, 2 H), 6.56 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.01-7.08 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.70 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando Columna ChiralPak IA y 3:7 *i*-PrOH/hexanos para dar el enantiómero A ($t_r = 39.2$ min) y enantiómero B ($t_r = 60.3$ min).

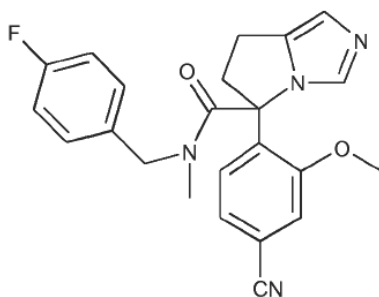


- 6) 4-fluorobencil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 392.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.59 (ddd, $J=13.0, 8.1, 3.0$ Hz, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 5.15 (ABq, $J=11.9$ Hz, 2 H), 6.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.00-7.08 (m, 3 H), 7.20 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H).



Ejemplo de referencia 9

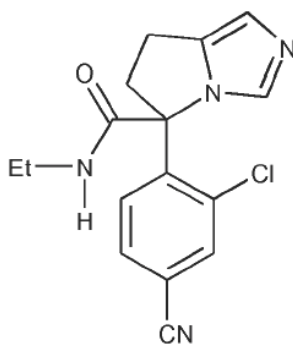
- 15 A. (4-fluorobencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico



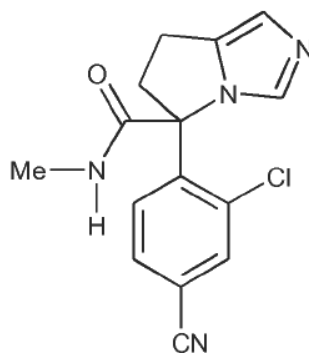
Se suspende ácido 5-(4-ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico crudo (0.168 g, 0.59 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfría a 0°C . A este se agrega DMF (0.2 mL) seguido por la adición de una solución de CH_2Cl_2 de cloruro de oxalilo. (0.6 mL, 2.0 M). Después de 2 horas, se evapora hasta sequedad, y se somete a partición entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra. El residuo crudo se purifica a través de cromatografía de columna instantánea (2-5% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar (4-fluorobencil) metilamida del ácido 5-(4-ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 405.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 2.76-2.88 (m, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.43 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H), 4.58-4.70 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.86-6.94 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.19-7.25 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando columna ChiralPak AD usando 6:4 EtOH/hexano como fase móvil para dar el enantiómero A ($t_r = 30.2$ min) y enantiómero B ($t_r = 36.0$ min).

De la misma forma se preparan los siguientes Ejemplos:

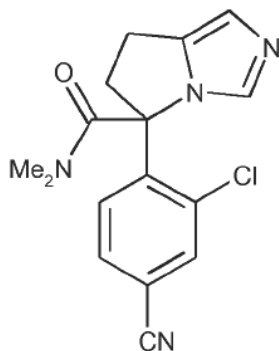
1) etilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 315.0, 317.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de TFA) δ ppm 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.72-2.81 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 3.15-3.27 (m, 2 H), 3.32-3.42 (m, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.53 (obs d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H).



2) metilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 301.0, 303.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de TFA) δ ppm 2.74-2.79 (obs m, 1 H), 2.80 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H), 2.85-2.94 (m, 1 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 4.13-4.22 (m, 1 H), 6.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H).

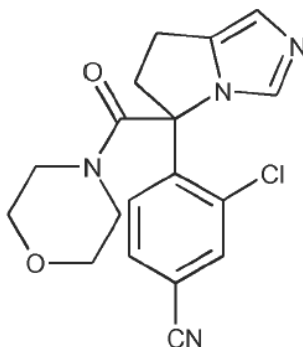


3) dimetilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 315.0, 317.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de TFA) δ ppm 2.73 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.17-3.22 (m, 2 H), 3.35-3.44 (m, 2 H), 3.52-3.62 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H).

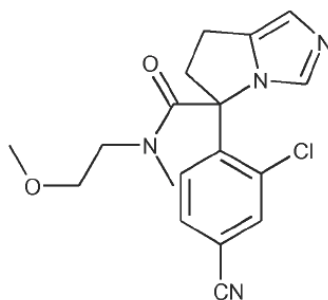


5

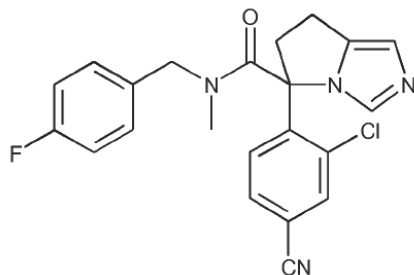
4) 3-Cloro-4-[5-(morfolino-4-carbonil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 356.9, 358.9 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de TFA) δ ppm 2.97-3.64 (m, 8 H), 3.74 (br s, 4 H), 7.15 (s, 1 H), 7.39-7.53 (m, 1 H), 7.71 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H).



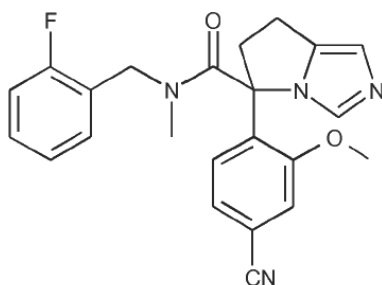
10 5) (2-metoxietil) metilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 359.0, 361.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de HCL) δ ppm 2.78 (s, 3H), 2.98-3.12 (m, 1 H), 3.13-3.40 (m, 6 H), 3.42-3.75 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H).



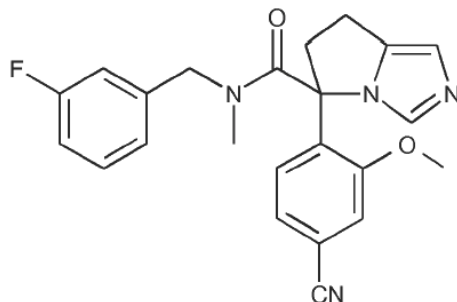
15 6) (4-fluorobencil) metilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 409.2, 411.2 (M+H). MS (ESI) m/z 405.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.61 (br s, 3 H), 2.64-2.86 (m, 2 H), 2.98-3.10 (m, 1 H), 3.97-4.12 (m, 1 H), 4.37-4.51 (m, 1 H), 4.68-4.84 (m, 1 H), 6.63-6.77 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.01 (app t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.15-7.26 (m, 2 H), 7.48-7.58 (m, 2 H), 7.73 (br s, 1 H).



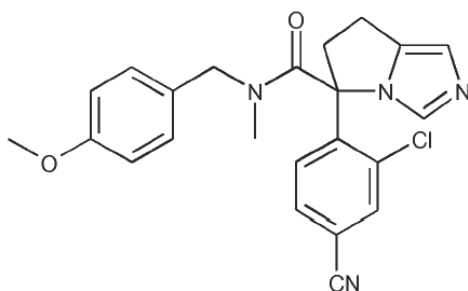
7) (2-fluorobencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 405.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.68 (br s, 3 H), 2.72-2.92 (m, 2 H), 3.00 (app dd, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H), 3.57-3.89 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.49-4.82 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 6.99-7.18 (m, 3 H), 7.18-7.32 (m, 2 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.54 (br s, 1 H).



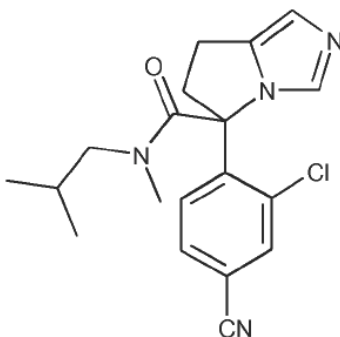
8) (3-fluorobencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 405.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.63 (br s, 3 H), 2.73-2.84 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 1 H), 2.97-3.07 (m, 1 H), 3.59-3.73 (m, 1 H), 3.82 (br s, 3 H), 4.44 (d, $J=14.4$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.96-7.07 (m, 2 H), 7.10-7.17 (m, 1 H), 7.19-7.35 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H).



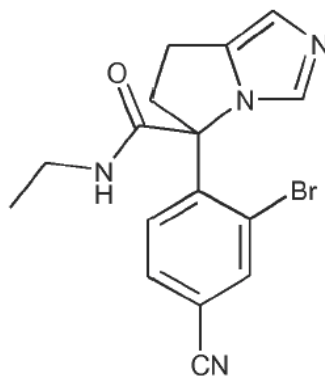
9) (4-metoxibencil) metilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 421.1, 423.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.57 (br s, 3 H), 2.60-2.77 (m, 2 H), 2.95-3.06 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.04-4.18 (m, 1 H), 4.28-4.40 (m, 1 H), 4.71-4.87 (m, 1 H), 6.54-6.68 (m, 1 H), 6.78-6.90 (m, 4 H), 7.10-7.20 (m, 1 H), 7.38-7.53 (m, 2 H), 7.72 (br s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando a Columna ChiralPak IA y CH_3CN para dar el enantiómero A ($t_r = 25.9$ min) y enantiómero B ($t_r = 40.3$ min).



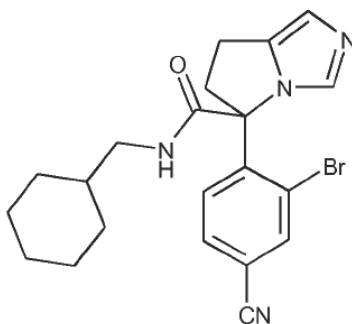
10) isobutilmetilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 357.1. 359.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.87-0.93 (m, 6 H), 1.95-2.12 (m, 1 H), 2.59-2.80 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.96-3.06 (m, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.31-3.46 (m, 1 H), 3.95-4.12 (m, 1 H), 6.61-6.75 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.75 (s, 1 H).



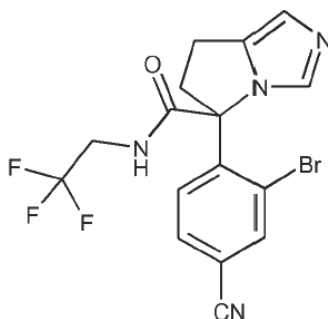
11) etilamida del ácido 5-(2-Bromo-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 359.0, 361.0(M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.54-2.68 (m, 1 H), 2.86 (ddd, $J=13.4, 8.1, 2.5$ Hz, 1 H), 2.99 (ddd, $J=15.5, 9.0, 1.8$ Hz, 1 H), 3.33-3.45 (m, 2 H), 3.85-3.97 (m, 1 H), 5.57 (app t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.57 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).



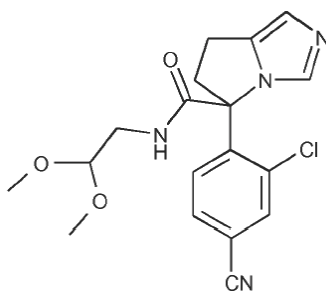
12) ciclohexilmetilamida del ácido 5-(2-Bromo-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 427.2, 429.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.80-0.97 (m, 2 H), 1.06-1.29 (m, 3 H), 1.44-1.58 (m, 1 H), 1.57-1.76 (m, 5 H), 2.56-2.70 (m, 1 H), 2.83-2.94 (m, 1 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 3.08-3.25 (m, 2 H), 3.83-3.96 (m, 1 H), 5.63 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.57 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



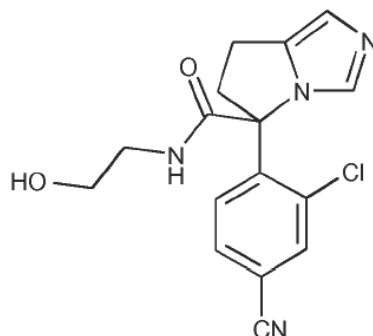
13) (2,2,2-trifluoroetil) amida del ácido 5-(2-Bromo-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 413.0, 415.0 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.56-2.67 (m, 1 H), 2.87 (ddd, $J=13.3$, 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 3.01 (ddd, $J=15.9$, 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.78-3.92 (m, 1 H), 3.94-4.04 (m, 1 H), 4.05-4.20 (m, 1 H), 6.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.05 (br s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.48 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



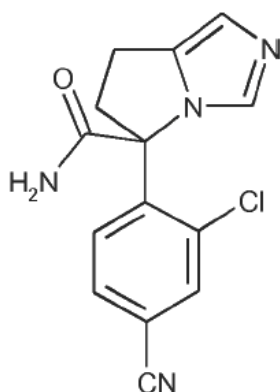
14) (2,2-dimetoxietil) amida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 375.1, 377.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.57-2.70 (m, 1 H), 2.81 (ddd, $J=13.3$, 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.58 (ddd, $J=13.8$, 6.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.84-3.94 (m, 1 H), 4.39 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 5.89 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



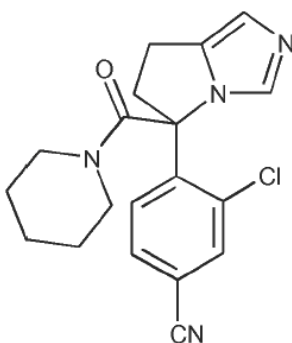
15) (2-hidroxietil) amida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 331.2, 333.2 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.88 (dd, $J=13.8$, 8.7 Hz, 1 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.34-3.49 (m, 2 H), 3.71-3.84 (m, 1 H), 4.64 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 6.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1 H), 8.02 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



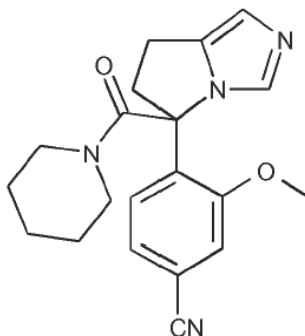
16) amida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 287.3, 289.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.53-2.66 (m, 2 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 6.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.84 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



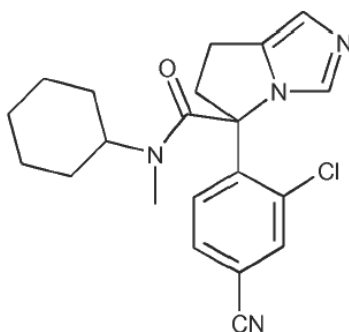
17) 3-Cloro-4-[5-(piperidin-1-carbonil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 355.3, 357.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20 (br s, 2 H), 1.60 (br s, 4 H), 2.58-2.75 (m, 2 H), 2.96-3.07 (m, 1 H), 3.13-3.42 (m, 3 H), 3.84-4.02 (m, 1 H), 3.99-4.12 (m, 1 H), 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).



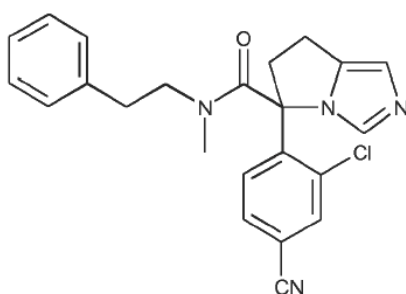
18) 3-Metoxi-4-[5-(piperidin-1-carbonil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 351.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58 (br s, 4 H), 1.88 (br s, 2 H), 2.72-2.89 (m, 2 H), 2.95-3.06 (m, 1 H), 3.32 (br s, 4 H), 3.59-3.74 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 6.87-6.99 (m, 1 H), 7.19 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H).



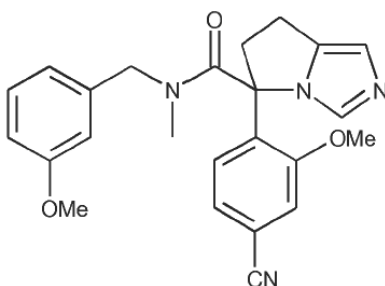
19) ciclohexilmetilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 383.3, 385.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24-1.86 (m, 10 H), 2.54 (s, 3 H), 2.56-2.78 (m, 2 H), 2.93-3.11 (m, 1 H), 3.15-3.32 (m, 1 H), 3.98-4.16 (m, 1 H), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.44-7.60 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H).



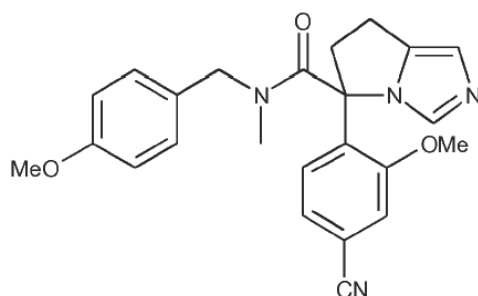
20) metilfenetilamida del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 405.3, 407.3 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.56 (br s, 3 H), 2.60-2.76 (m, 2 H), 2.79-3.25 (m, 3 H), 3.55 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 3.67-3.83 (m, 1 H), 3.98-4.13 (m, 1 H), 6.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.13-7.36 (m, 5 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.76 (br s, 1 H).



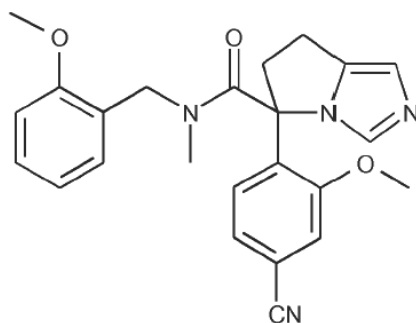
21) (3-metoxibencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 417.4 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62 (br s, 3 H), 2.76-2.88 (m, 1 H), 2.88-2.99 (m, 1 H), 2.98-3.09 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (br s, 3 H), 4.43-4.72 (m, 2 H), 6.75-6.89 (m, 4 H), 6.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.24 (d, $J=9.9$ Hz, 2 H), 7.62 (br s, 1 H).



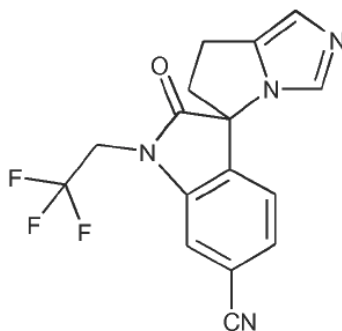
- 22) (4-metoxibencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 417.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.59 (br s, 3 H), 2.71-2.92 (m, 2 H), 2.94-3.06 (m, 1 H), 3.58-3.70 (m, 1 H), 3.75 (br s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.36-4.48 (m, 1 H), 4.54-4.72 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.81-6.95 (m, 3 H), 7.11 (br s, 1 H), 7.14-7.27 (m, 3 H), 7.53 (br s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando columna ChiralPak AS-H usando 3:7 EtOH/Heptano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 28.9 min) y enantiómero B (t_r = 92.3 min).



- 23) (2-metoxibencil) metilamida del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico. MS (ESI) m/z 417.1 (M+H);



B. 1,2,6',7'-Tetrahidro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil) espiro[3H-indol-3,5'-[5H]pirrolo[1,2-c]imidazol]-6-carbonitrilo

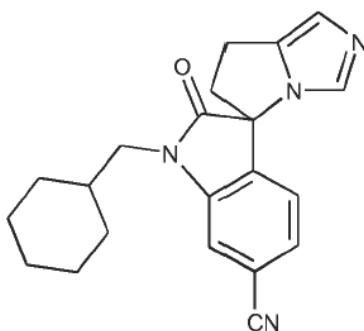


- Una suspensión de ácido 5-(2-Bromo-4-cianofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (2,2,2-trifluoroetil) amida (0.168 g, 0.405 mmol), dado en el ejemplo 9, CuI (0.004 g, 0.021 mmol), N,N'-dimetiletiléndiamina

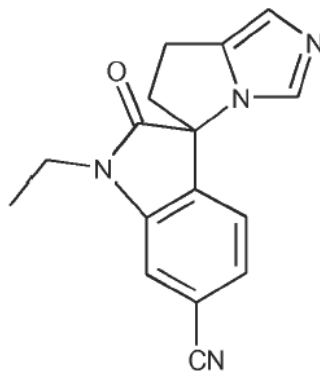
(0.005 mL, 0.042 mmol), Cs₂CO₃ (0.198 g, 0.609 mmol), y THF (15 mL) se calienta a 110°C durante 60 horas. La mezcla se filtra entonces y concentra. El residuo es purificado a través de cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) para dar 1,2,6',7'-Tetrahidro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3*H*-indol-3,5'-[5*H*]pirrolo[1,2-*c*]imidazol]-6-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z* 333.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.85-2.96 (m, 1 H), 3.03-3.18 (m, 2 H), 3.27-3.39 (m, 1 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 4.43-4.57 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H).

Se preparan de manera similar los siguientes Ejemplos:

1) 1-(Ciclohexilmetil) -1,2,6',7'-tetrahidro-2-oxospiro[3*H*-indol-3,5'-[5*H*]pirrolo[1,2-*c*]imidazol]-6-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z* 347.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99-1.14 (m, 2 H), 1.21 (d, *J*=9.3 Hz, 2 H), 1.61-1.72 (m, 4 H), 1.73-1.89 (m, 3 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.99-3.15 (m, 2 H), 3.27-3.37 (m, 1 H), 3.58 (dd, *J*=7.5, 2.7 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.16 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H).

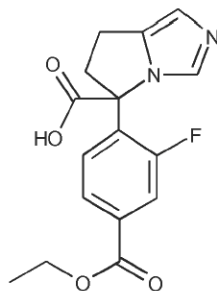


2) 1-Etil-1,2,6',7'-tetrahidro-2-oxospiro[3*H*-indol-3,5'-[5*H*]pirrolo[1,2-*c*]imidazol]-6-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z* 279.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.77-2.89 (m, 1 H), 2.99-3.15 (m, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 1 H), 3.73-3.90 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H).



Ejemplo 10

Ácido 5-(4-Etoxicarbonil-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico

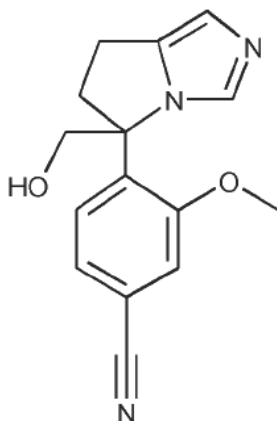


A una solución de metil éster del ácido 5-(4-ciano-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxílico (0.250 g, 0.877 mmol) en THF/EtOH (2:1, 21 mL) se agrega una solución acuosa de LiOH (0.88 mL, 2 M). Después

de 2.5 horas la solución se concentra y el residuo resultante se purifica por HPLC (MeCN/agua 2-23% que contiene 0.1% de TFA). El compuesto del título, ácido 5-(4-etoxicarbonil-2-fluorofenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, se aísla como un producto menor. MS (ESI) m/z 319.0 (M+H).

Ejemplo de referencia 11

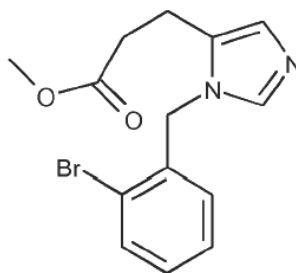
- 5 4-(5-Hidroximetil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-metoxibenzonitrilo



- 10 Se disuelve metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil) -6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico (0.100 g, 0.336 mmol) en THF (3 mL) y se enfría a -10°C. Se agrega entonces una solución en THF de borohidruro de litio (0.08 mL, 2 M). La solución se retira del baño frío y se deja calentar hasta temperatura ambiente antes de ser calentada a 40°C tiempo en el cual se agrega borohidruro de litio adicional (0.08 mL, 2 M). La solución se mantiene a esa temperatura durante 1.5 horas antes de dejarse enfriar hasta temperatura ambiente y luego ser detenida mediante la adición de HCl 1 M. Después de la manipulación acuosa, el residuo se calienta a 80°C en etanolamina/CH₃CN (1:3) durante 1 hora. La solución se concentra entonces y el residuo es purificado a través de HPLC preparativa (fase reversa; 5-100% CH₃CN/H₂O y 0.1% TFA). La conversión a la base libre produjo 4-(5-hidroximetil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il) -3-metoxibenzonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z 270.1 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55-2.67 (m, 1 H), 2.78-2.96 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.10 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 4.46 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 7.13-7.18 (obs m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H).
- 15

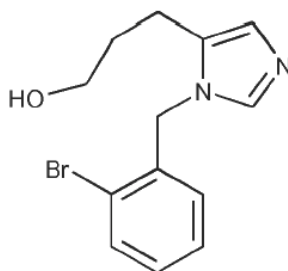
Ejemplo 12

- 20 A. Metil éster del ácido 3-[3-(2-Bromobencil) -3H-imidazol-4-il] propiónico



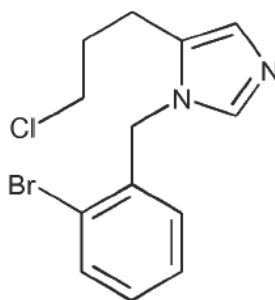
- 25 A una solución de metil éster del ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propanoico (5.0 g, 12.6 mmol) en CH₃CN (80 mL) se agrega una solución de 2-bromobencilbromuro (2.84 g, 11.4 mmol) en CH₃CN (20 mL). La solución clara resultante se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentra y se toma el aceite remanente en 85 mL de metanol y se calienta a 70°C durante 2 horas. Luego la mezcla se concentra para dar un aceite amarillo, el cual es tomado en EtOAc y lavado con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado para producir un aceite viscoso. La mezcla de reacción cruda se somete a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH: CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado. MS (ESI) m/z 323 (M+H).

- 30 B. 3-[3-(2-Bromobencil) -3H-imidazol-4-il] propan-1-ol

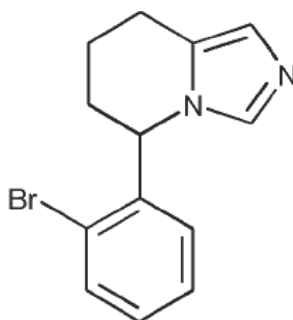


- 5 A una solución de metil éster del ácido 3-[3-(2-bromobencil) -3*H*-imidazol-4-il] propiónico (1.89 g, 5.85 mmol) en MeOH a 0°C se agrega NaBH₄ y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora y se calienta hasta temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se detiene con NH₄Cl saturado acuoso y se ajusta el pH a 7 con Na₂CO₃ acuoso saturado. Luego la mezcla de reacción se concentra y se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica es lavada con NaCl acuoso medio saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra para producir un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 295 (M+H).

C. 1-(2-Bromobencil) -5-(3-cloropropil) -1*H*-imidazol



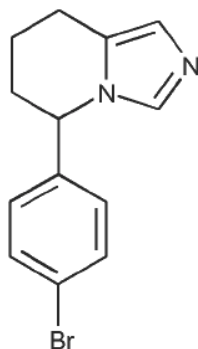
- 10 A una solución de SOCl₂ (0.55 mL, 7.54 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C se agrega 3-[3-(2-bromobencil) -3*H*-imidazol-4-il] propan-1-ol en porciones y la suspensión blanca resultante se somete a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfría con hielo y se recolecta para dar un sólido color beige, el cual se somete a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar un aceite. MS (ESI) *m/z* 313 (M+H).
- 15 D. 5-(2-Bromofenil) -5,6,7,8,-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]piridina



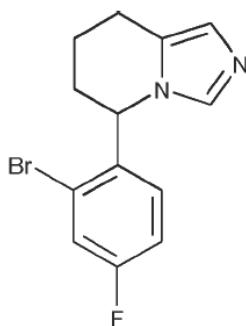
- 20 A una pasta de 1-(2-bromobencil) -5-(3-cloropropil) -1*H*-imidazol (0.662 g, 2.12 mmol) y TMEDA (0.683 mL, 4.55 mmol) en THF (10 mL) a -78°C se agrega LDA (1.8 M in heptano/THF/etilbenceno, 2.5 mL, 4.5 mmol) y la solución amarilla clara se agita a -78°C. Después de 3.5 horas, la reacción se detiene mediante NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se somete a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y concentra para dar un aceite, el cual se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con MeOH: CH₂Cl₂ para dar el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 277 (M+H).

Se prepara de manera similar al siguiente Ejemplo:

5-(4-Bromofenil) -5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]piridina. MS (ESI) *m/z* 277 (M+H).

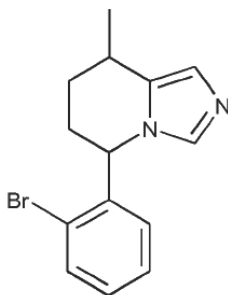


El siguiente compuesto de Ejemplo se prepara de manera similar utilizando LHMDs (1.0 M en THF) como base en vez de LDA para la ciclización: 5-(2-Bromo-4-fluorofenil) -5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 295 (M+H).



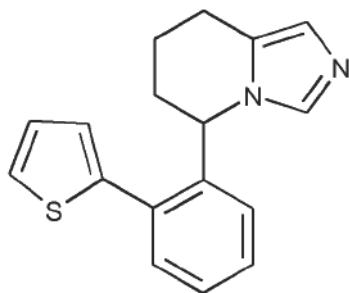
5

A partir del material delineado en el Ejemplo 2J más arriba, el procedimiento anterior dio el material ciclizado: 5-(2-Bromofenil) -8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 291 (M+H).



Ejemplo 13

10 A. 5-(2-Tiofen-2-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina

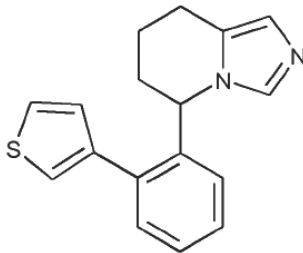


A una solución de 5-(2-bromofenil) -5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina, Ejemplo 12D (120 mg, 0.43 mmol) en DME (2 mL) se agrega ácido tiofén-2-borónico (166 mg, 1.3 mmol), Na_2CO_3 acuoso (2M, 1.0 mL, 2.0 mmol), y

5 Pd(PPh₃)₄ (20 mg). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y NaOH 1 M. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, se seca y concentra para dar un aceite. La mezcla de reacción cruda se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con acetona: hexano para producir el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 280 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58-1.74 (m, 1 H), 1.85-2.01 (m, 2 H), 2.14-2.27 (m, 1 H), 2.74-2.94 (m, 2 H), 5.45 (dd, *J*=8.6, 5.1 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.00-7.05 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.10 (dd, *J*=5.3, 3.5 Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J*=5.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.41-7.46 (m, 1 H).

B. 5-(2-Tiofen-3-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridina

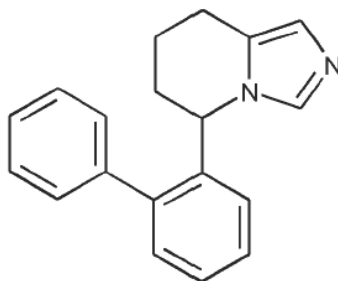
Después de lo anterior, de manera similar, se prepara también el siguiente compuesto de Ejemplo excepto por el procedimiento de acoplamiento de Suzuki:



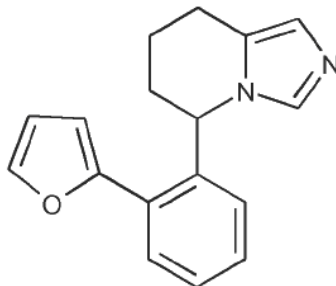
10 A una solución de 5-(2-bromofenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridina (95 mg, 0.343 mmol) en DME (2 mL) se agrega ácido tiofén-3-borónico (53 mg, 0.414 mmol), Na₂CO₃ acuoso (2M, 0.5 mL, 1.0 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (20 mg). La mezcla de reacción se somete a irradiación bajo microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un aceite. La mezcla de reacción cruda se somete a cromatografía instantánea eluyendo con acetona: hexano para producir el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 280 (M+H).

Los siguientes Ejemplos se preparan de manera similar:

1) 5-Bifenil-2-il-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridina. MS (ESI) *m/z* 275 (M+H).

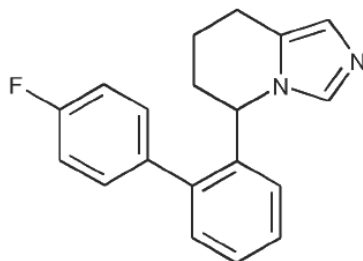


20 2) 5-(2-Furan-2-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridina. MS (ESI) *m/z* 264 (M+H).



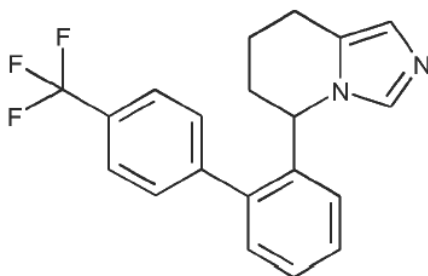
Los siguientes compuestos de Ejemplo se preparan de manera similar excepto que se utiliza resina de PS-PPh₃-Pd(O) en vez de Pd(PPh₃)₄ para la reacción de acoplamiento de Suzuki:

3) 5-(4'-Fluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 293 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.55-1.76 (m, 1 H), 1.86-2.07 (m, 2 H), 2.06-2.26 (m, 1 H), 2.68-3.01 (m, 2 H), 5.32 (dd, $J=8.6$, 5.1 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.99-7.09 (m, 1 H), 7.17-7.29 (m, 3 H), 7.29-7.38 (m, 1 H), 7.38-7.51 (m, 4 H).

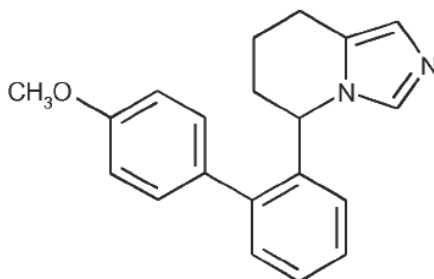


5 De la misma forma, siguiendo el mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki, se preparan los siguientes Ejemplos:

4) 5-(4'-Trifluorometilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 343 (M+H).

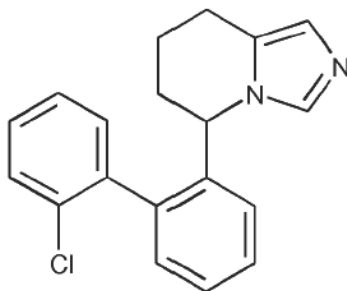


5) 5-(4'-Metoxibifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 305 (M+H).



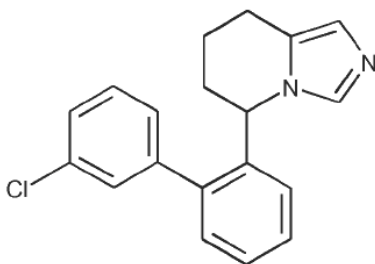
10

6) 5-(2'-Clorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 309, 311 (M+H).

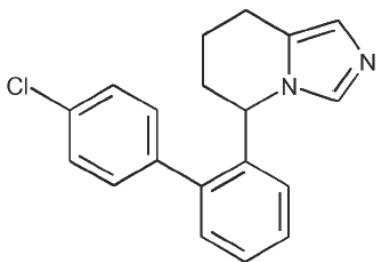


7) 5-(3'-Clorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 309, 311 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47-1.74 (m, 1 H), 1.84-2.03 (m, 2 H), 2.08-2.23 (m, 1 H), 2.71-2.99 (m, 2 H), 5.30 (dd, $J=8.6$, 5.3 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.00-7.10 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27-7.39 (m, 2 H), 7.41-7.47 (m, 3 H), 7.47-7.53 (m, 2 H).

15

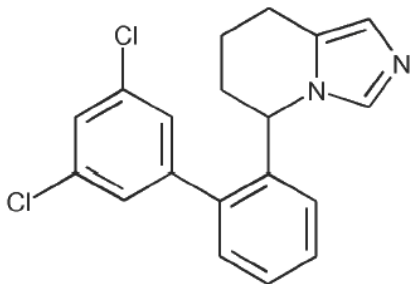


8) 5-(4'-Clorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 309, 311 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.51-1.70 (m, 1 H), 1.81-2.01 (m, 2 H), 2.03-2.21 (m, 1 H), 2.66-2.96 (m, 2 H), 5.29 (dd, $J=8.5$, 5.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.95-7.07 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.25-7.32 (m, 1 H), 7.34-7.44 (m, 4 H), 7.44-7.54 (m, 2 H).



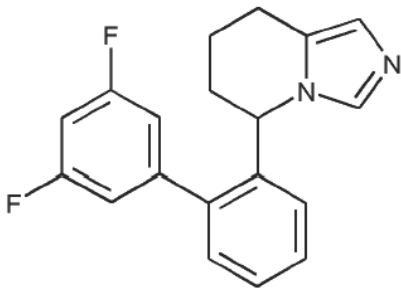
5

9) 5-(3',5'-Diclorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 343, 345, 347 (M+H).

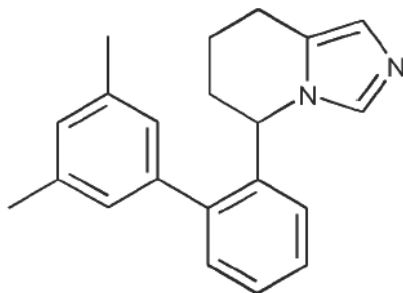


10

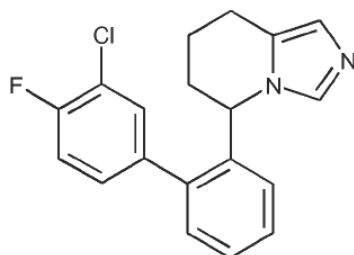
10) 5-(3',5'-Difluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 311 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49-1.70 (m, 1 H), 1.76-1.90 (m, 1 H), 1.90-2.00 (m, 1 H), 2.02-2.16 (m, 1 H), 2.68-2.83 (m, 1 H), 2.88 (dt, $J=16.2$, 5.1 Hz, 1 H), 5.15 (dd, $J=9.1$, 5.1 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.82-6.91 (m, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.32-7.41 (m, 2 H).



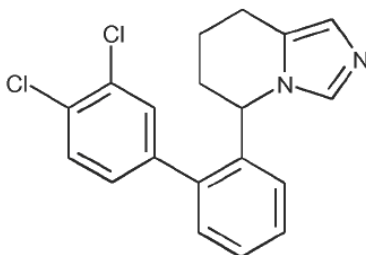
11) 5-(3',5'-Dimetilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 303 (M+H).



12) 5-(3'-Cloro-4'-fluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 327,329 (M+H).

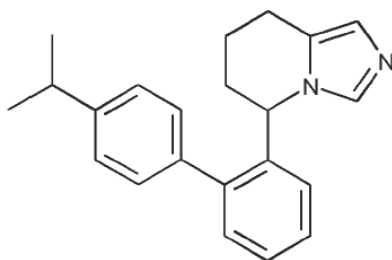


13) 5-(3',4'-Diclorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 343, 345, 347 (M+H).

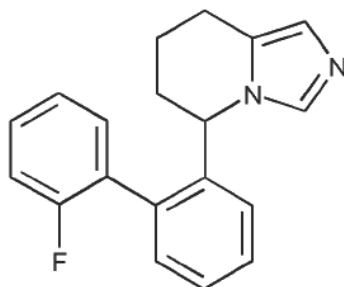


5

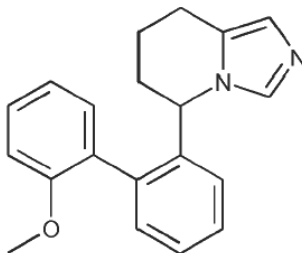
14) 5-(4'-Isopropilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 317 (M+H).



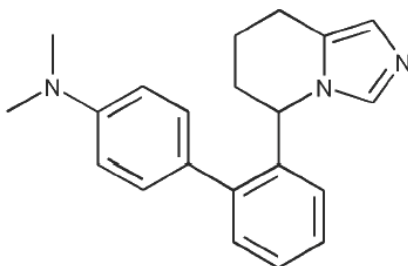
15) 5-(2'-Fluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 293 (M+H).



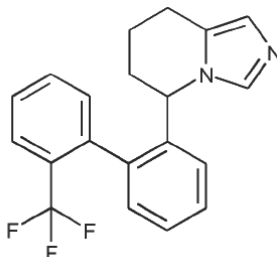
16) 5-(2'-Metoxibifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 305 (M+H).



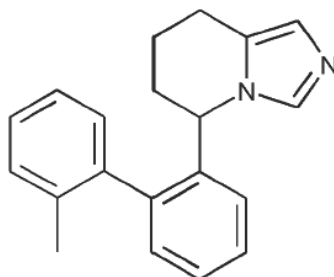
17) *N,N*-Dimetil-[2'-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) -bifenil-4-il] amina. MS (ESI) m/z 318 (M+H).



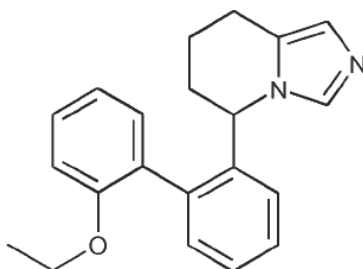
18) 5-(2'-Trifluorometilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 343 (M+H).



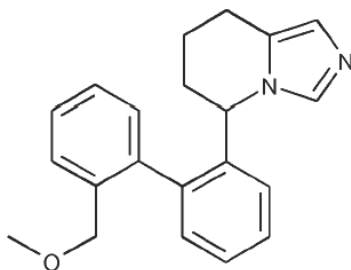
19) 5-(2'-Metilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 289 (M+H).



20) 5-(2'-Etoxibifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 319 (M+H).

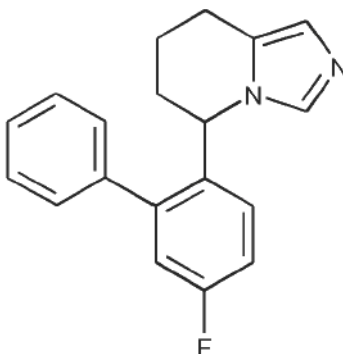


21) 5-(2'-Metoximetil-bifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 319 (M+H).

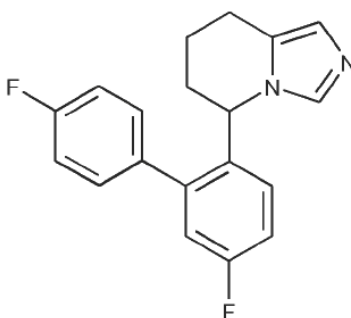


Por analogía con los compuestos descritos anteriormente se preparan los siguientes Ejemplos a partir 5-(2-Bromo-4-fluorofenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, dada como ejemplo 12D:

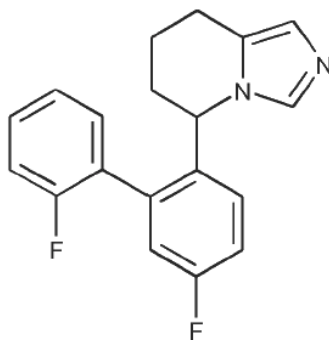
- 5 1) 5-(5-Fluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 293 (M+H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak ADn usando IPA/hexanos como fase móvil para dar el enantiómero A y enantiómero B. Para el enantiómero B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42-1.67 (m, 1 H), 1.76-1.88 (m, 1 H), 1.88-1.97 (m, 1 H), 2.01-2.13 (m, 1 H), 2.65-2.80 (m, 1 H), 2.86 (dt, $J=15.9, 5.1$ Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J=9.5, 4.9$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.97-7.02 (m, 1 H), 7.02-7.10 (m, 3 H), 7.28-7.36 (m, 2 H), 7.36-7.49 (m, 3 H).
- 10



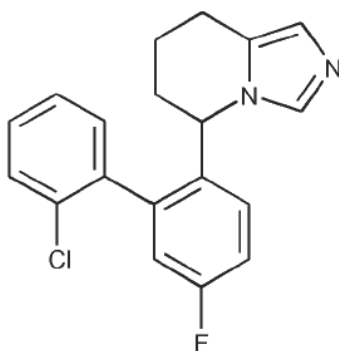
- 2) 5-(5,4'-Difluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 311 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33-1.60 (m, 1 H), 1.66-1.79 (m, 1 H), 1.79-1.91 (m, 1 H), 1.90-2.03 (m, 1 H), 2.60-2.73 (m, 1 H), 2.79 (dt, $J=16.2, 4.6$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=9.6, 4.8$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.89 (dt, $J=9.1, 1.5$ Hz, 1 H), 6.92-7.00 (m, 3 H), 7.01-7.13 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 2 H).
- 15



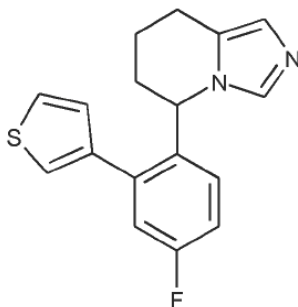
- 3) 5-(5,2'-Difluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 311 (M+H).



4) 5-(2'-Cloro-5-fluorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 327 (M+H).

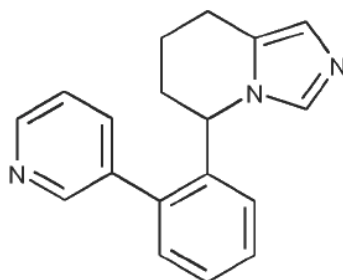


5) 5-(4-Fluoro-2-tiofen-3-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 299 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58-1.68 (m, 1 H), 1.74-2.02 (m, 2 H), 2.05-2.22 (m, 1 H), 2.67-2.82 (m, 1 H), 2.88 (dt, $J=16.2$, 4.8 Hz, 1 H), 5.24 (dd, $J=9.2$, 4.9 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.99-7.06 (m, 4 H), 7.08 (dd, $J=4.9$, 1.1 Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=2.9$, 1.1 Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=4.8$, 3.0 Hz, 1 H).



C. 5-(2-Piridin-3-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina

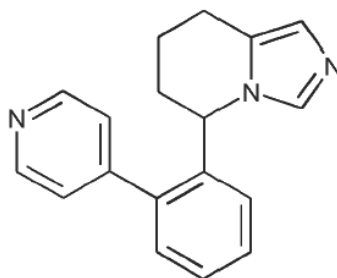
10 El siguiente compuesto se prepara de manera similar utilizando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki modificado:



- 5 A una solución de 5-(2-bromofenil) -5,6,7,8,-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (89 mg, 0.321 mmol) en dioxano (2 mL) se agrega ácido piridín-3-borónico, éster cíclico de 1,3-propanodiol (105 mg, 0.644 mmol), K_3PO_4 (105 mg, 0.707 mmol), y resina de PS- PPh_3Pd (0) (0.13 mmol/g, 100 mg). La mezcla de reacción se trata en un microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar un aceite. La mezcla de reacción cruda es sometida a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con $MeOH:CH_2Cl_2$ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) m/z 275 (M+H).

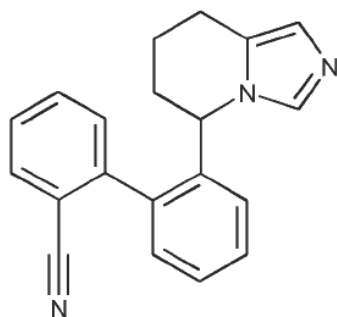
Los siguientes ejemplos se preparan de manera similar:

- 1) 5-(2-Piridin-4-il-fenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 275 (M+H)



10

- 2) 2'-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-5-il) bifenil-2-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 300 (M+H).

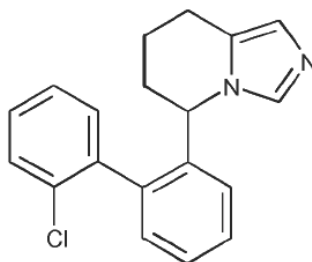


D. (R) y (S)-5-Bifenil-2-il-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (Ejemplo)

- 15 La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando la columna ChiralPak ADn usando 25% IPA/Hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 5.3 min) y enantiómero B (t_r = 8.1 min). Para el enantiómero B: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.59 (m, 1 H), 1.64-1.87 (m, 2 H), 1.90-2.12 (m, 1 H), 2.72 (t, J =6.2 Hz, 2 H), 5.23 (dd, J =8.0, 5.2 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.81-6.95 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.20-7.28 (m, 1 H), 7.34-7.40 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 3 H), 7.44-7.52 (m, 2 H).

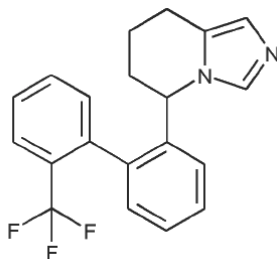
Los siguientes ejemplos se resuelven de manera similar:

- 20 1) (R) y (S)-5-(2'-Clorobifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina



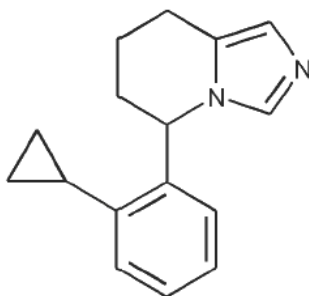
Columna ChiralPak AD usando 20% IPA/Hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 7.0 min) y enantiómero B (t_r = 8.8 min).

2) (R) y (S)-5-(2'-Trifluorometilbifenil-2-il) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina



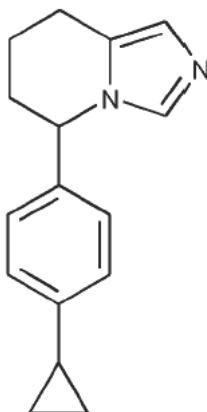
5 Columna ChiralPak AS usando 10% IPA/Hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 15 min) y enantiómero B (t_r = 21 min). Para el enantiómero B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45-1.54 (m, 1 H), 1.78-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.98 (m, 1 H), 1.99-2.09 (m, 1 H), 2.67-2.81 (m, 1 H), 2.81-2.92 (m, 1 H), 4.74 (dd, $J=10.1$, 4.5 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.20-7.28 (m, 1 H), 7.30-7.43 (m, 3 H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H).

E. 5-(2-Ciclopropilfenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (**Ejemplo**)

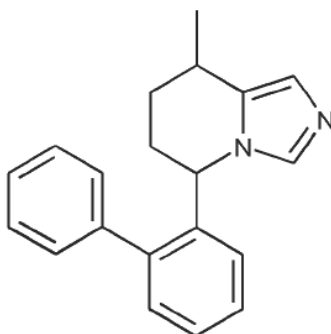


10 A partir de 5-(2-bromofenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, Ejemplo 12D, se convierte en el compuesto del título de acuerdo con el método delineado en *Tet. Lett.* 2002, 43, 6987. MS (ESI) m/z 239 ($M+H$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.78 (br s, 2 H), 1.02 (br s, 2 H), 1.79 (br s, 1 H), 2.00 (br s, 3 H), 2.31 (br s, 1 H), 2.84-2.97 (m, 2 H), 5.83 (dd, $J=7.6$, 5.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.09-7.13 (m, 2 H), 7.15 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H).

15 Preparado de manera similar a partir de 5-(4-Bromofenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina es: 5-(4-Ciclopropilfenil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina. MS (ESI) m/z 239 ($M+H$); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.68 (br s, 2 H), 0.96 (br s, 2 H), 1.71-1.83 (m, 1 H), 1.87-2.04 (m, 3 H), 2.22-2.33 (m, 1 H), 2.81-2.94 (m, 2 H), 5.26 (dd, $J=7.8$, 5.1 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.00 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.14 (br s, 1 H).



20 F. 5-Bifenil-2-il-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (**Ejemplo**)

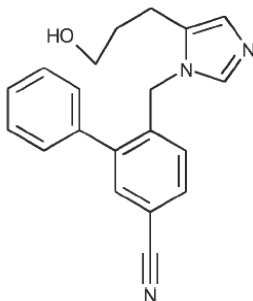


A una solución de 5-(2-bromofenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina (573 mg, 1.97 mmol) en DME (10 mL) se agrega ácido fenil borónico (480 mg, 3.94 mmol), Na_2CO_3 acuoso (2M, 4 mL, 8.0 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (500 mg). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar un aceite, el cual se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) m/z 289 (M+H)

La resolución de los estereoisómeros del compuesto del título se logran mediante HPLC quiral utilizando la columna ChiralPak AD usando 15% IPA/Hexano como fase móvil para dar isómero A (t_r = 7.8 min), isómero B (t_r = 9.9 min), isómero C (t_r = 17 min) e isómero D (t_r = 24 min). For isómero B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, J =6.8 Hz, 3 H), 1.45-1.58 (m, 1 H), 1.63-1.74 (m, 1 H), 1.84-2.00 (m, 2 H), 2.88-3.00 (m, 1 H), 5.41 (t, J =5.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, J =7.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.20-7.51 (m, 8 H).

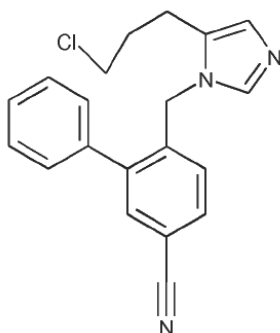
Ejemplo 14

A. 6-[5-(3-Hidroxipropil)-imidazol-1-ilmetil] bifenil-3-carbonitrilo



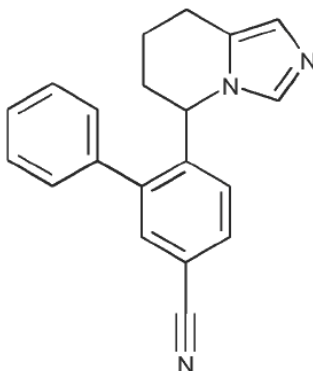
A una solución de 3-bromo-4-(5-(3-hidroxipropil)-imidazol-1-ilmetil) benzonitrilo (1.02 g, 3.2 mmol) que se prepara por alquilación de imidazol del Ejemplo 21 con bromuro descrito en el Ejemplo 1C seguido por eliminación del grupo protector sililo por analogía con la primera etapa en el Ejemplo 3C en DME (10 mL) se agrega ácido fenil borónico (586 mg, 4.8 mmol), Na_2CO_3 acuoso (2M, 4.8 mL, 9.6 mmol), y resina de PS- PPh_3 -Pd (0) (0.13 mmol/g, 1 g). La mezcla de reacción se trata en un microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar un aceite.

B. 6-[5-(3-Cloropropil)-imidazol-1-ilmetil] bifenil-3-carbonitrilo



A una solución de SOCl_2 (0.382 mL, 5.24 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C se agrega 6-[5-(3-hidroxipropil) imidazol-1-ilmetil] bifenil-3-carbonitrilo en porciones y la suspensión blanca resultante se somete a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfría en hielo y se somete a partición entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra para dar una espuma oleosa.

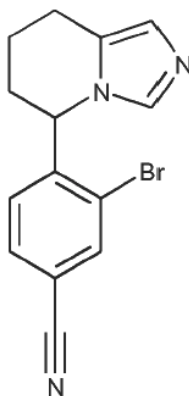
5 C. 6-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) -bifenil-3-carbonitrilo



10 A una solución de 6-[5-(3-cloropropil) imidazol-1-ilmetil] bifenil-3-carbonitrilo (1.0 g, 3.0 mmol) en THF (16 mL) a 0°C se agrega *t*-BuOK/THF (1.0 M, 6 mL, 6.0 mmol). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se detiene mediante NH_4Cl saturado acuoso y se somete a partición entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra para dar el aceite crudo, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) m/z : 300 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.50-1.66 (m, 1 H), 1.73-1.83 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.95-2.16 (m, 1 H), 2.68-2.95 (m, 2 H), 5.28 (dd, $J=8.5$, 5.2 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.01-7.15 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 2 H), 7.43-7.54 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H). La resolución de los enantiómeros del compuesto del título se logra por HPLC quiral usando la columna ChiralPak ADn usando 20% IPA/Hexano como fase móvil.

Ejemplo 15

A. 3-Bromo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo

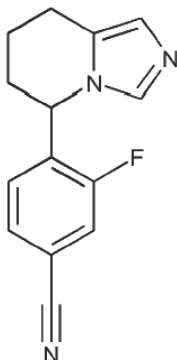


20 4-{5-[3-Hidroxipropil]imidazol-1-y)metil} -3-bromobenzonitrilo se convierte en el cloruro correspondiente de acuerdo con el Ejemplo 14B. El cloruro resultante se trata con una base, tal como *t*-BuOK como en el Ejemplo 14C anterior, para efectuar la ciclización hasta el compuesto del título. MS (ESI) m/z 302.1, 304.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 5.88 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

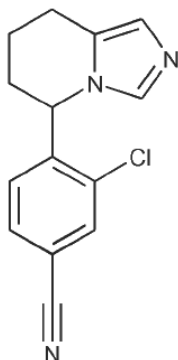
Se preparan de manera similar los siguientes Ejemplos:

1) 3-Fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo(1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo MS (ESI) m/z 242.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) (Sal de HCL) δ ppm 1.88-1.98 (m, 1 H), 2.02-2.11 (m, 1 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.02-3.09 (m, 1 H), 5.83 (dd, $J=9.1$, 5.3 Hz, 1 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.42 (dd, $J=10.4$, 8.8 Hz, 1

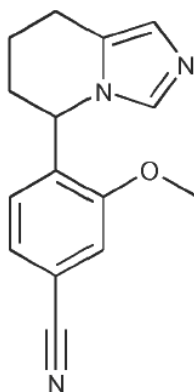
H), 7.67 (dd, $J=6.8$, 2.0 Hz, 1 H), 7.86-7.90 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H). La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando Columna ChiralPak AS-H y 30 IPA:hexano para dar el enantiómero A ($t_r = 24$ min) y enantiómero B ($t_r = 30$ min).



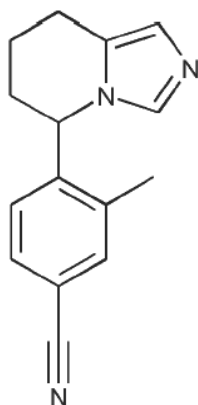
- 5 2) 3-Cloro-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo MS (ESI) m/z 258.1, 260.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.74-1.85 (m, 2 H), 2.07-2.17 (m, 1 H), 2.33-2.44 (m, 1 H), 2.81-2.91 (m, 1 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 5.92 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.65 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 7.89-7.95 (m, 1 H).



- 10 3) 3-Metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo MS (ESI) m/z 254.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) (Sal de HCL) δ ppm 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.95-2.04 (m, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.31-2.41 (m, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 3.88-3.94 (m, 3 H), 5.85-5.92 (m, 1 H), 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.32-7.41 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H).

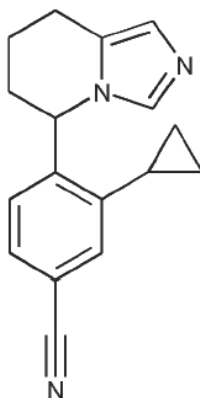


- 15 B. 3-Metil-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo



5 3-Bromo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo, preparada anteriormente, es convertida en el correspondiente tolueno mediante el método delineado en Tet. Lett. 2000, 41, 6237. MS (ESI) m/z 238.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.77-1.89 (m, 2 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.29-2.39 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.86-2.93 (m, 2 H), 5.71 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H).

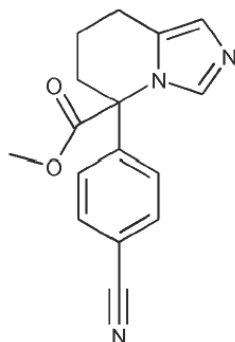
C. 3-Ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo



10 3-Bromo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo, preparada anteriormente, es convertida en el correspondiente ciclopropano por el método delineado en Tet. Lett. 2002, 43, 6987. MS (ESI) m/z 264.1 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.69-0.80 (m, 2 H), 0.94-1.06 (m, 2 H), 1.69-1.80 (m, 2 H), 1.93-2.04 (m, 2 H), 2.24-2.34 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 5.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 6.64-6.72 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).

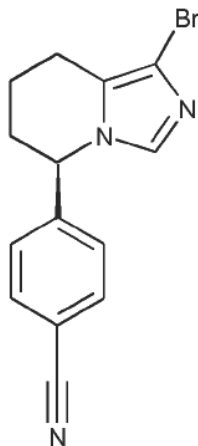
Ejemplo 17

15 Metil éster del ácido 5-(4-Ciano-fenil) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridina-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67-1.77 (m, 2 H), 2.10-2.17 (m, 1 H), 2.78-2.88 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.87 (s, 1 H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H).

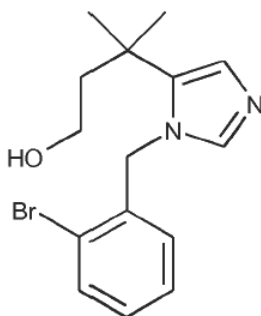


Ejemplo 18

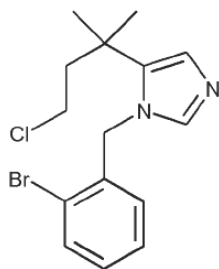
4-((R)-1-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) benzonitrilo



- 5 A (R)-4-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,5-a]yridine-5-il) benzonitrilo (1.2 g, 5.4 mmol) en acetonitrilo (50 mL) a 0°C se
 agrega NBS (0.96 g, 5.4 mmol). La reacción se agita hasta consumo completo del material de partida
 (aproximadamente 2 horas) antes de concentrar bajo presión reducida. El residuo es sometido a partición entre
 CH₂Cl₂ y salmuera. La fase orgánica separada se lava con salmuera fresca (2x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra
 bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea eluyendo con MeOH al 2.5% en CH₂Cl₂.
 10 La espuma resultante se diluye con CH₂Cl₂ y se burbujea HCl (g) a través de la misma durante 10 minutos. El
 producto se aísla por concentración bajo presión reducida. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) (Sal de HCL) δ ppm 1.88-1.99
 (m, 1 H), 2.01-2.17 (m, 2 H), 2.34-2.50 (m, 1 H), 2.80-2.95 (m, 2 H), 5.64 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.3 Hz,
 2 H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.54 (s, 1 H).

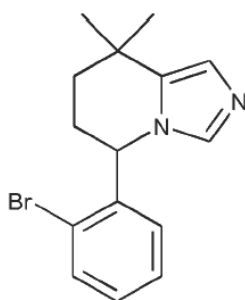
Ejemplo 18A. 3-[3-(2-Bromobencil) -3*H*-imidazol-4-il] -3-metilbutan-1-ol

- 15 A una solución de 4-[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)-1,1-dimetilpropil] -1-tritil-1*H*-imidazol (650 mg, 1.27 mmol) en
 CH₃CN (10 mL) a temperatura ambiente se agrega una solución de bromuro de 2-bromobencilo (420 mg, 1.68 mmol)
 en CH₃CN (10 mL). La solución resultante se agita a 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfría a temperatura
 ambiente y se agrega dietilamina (2 mL), seguida por MeOH (10 mL) y la mezcla se calienta a 75°C durante 1 hora y
 20 se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agrega HCl/dioxano (4 M, 5 mL, 20
 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se neutraliza con NaHCO₃ saturado acuoso y se
 concentra. El residuo es sometido a partición entre CH₂Cl₂ y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, se
 seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un aceite, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel)
 eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 323 (M+H).
 25 B. 1-(2-Bromobencil)-5-(3-cloro-1,1-dimetilpropil) -1*H*-imidazol



Por analogía con el Ejemplo 14B, el compuesto del título se prepara a partir del alcohol 18A. MS (ESI) m/z 341 (M+H).

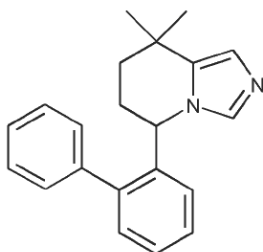
C. 5-(2-Bromofenil)-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina



5

El compuesto 16B es ciclizado de acuerdo con el procedimiento delineado en 14C. MS (ESI) m/z 305 (M+H).

D. 5-Bifenil-2-il-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina

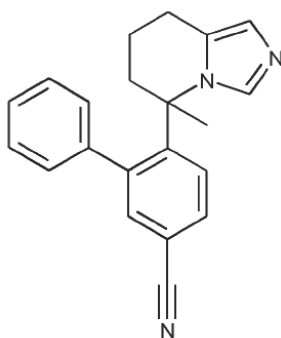


10

EL compuesto del título es preparado a partir del bromuro 16C por el método descrito en el Ejemplo 13A. MS (ESI) m/z 303 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.40 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.59-1.74 (m, 1 H), 1.76-1.92 (m, 1 H), 2.12-2.32 (m, 2 H), 5.19-5.35 (m, 1 H), 6.94-7.05 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.34-7.40 (m, 1 H), 7.40-7.52 (m, 5 H), 7.89 (s, 1 H).

Ejemplo 19

A. 6-(5-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) bifenil-3-carbonitrilo

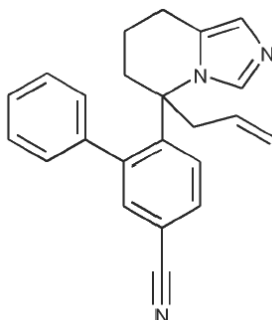


15

A una solución de 6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) bifenil-3-carbonitrilo (53 mg, 0.177 mmol) en THF (2 mL) a -40°C se agrega LHMDs (1.0 M en THF, 0.27 mL, 0.27 mmol). La solución marrón resultante se agita a -30°C durante 0.5 horas. A la mezcla de reacción se agrega yoduro de metilo (0.017 mL, 0.272 mmol) y la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se detiene mediante NH₄Cl saturado acuoso y la reacción se somete a partición entre CH₂Cl₂ y salmuera. La capa orgánica se lava con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para dar el aceite crudo, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 314 (M+H).

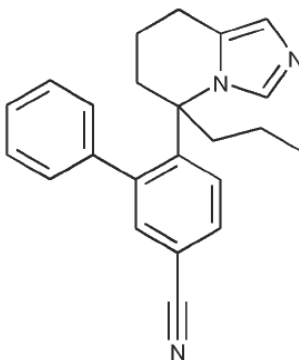
Se prepara de manera similar los siguientes Ejemplos:

6-((5-*Alil*-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-5-il) bifenil-3-carbonitrilo.



El 6-(5-*Alil*-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-5-il) bifenil-3-carbonitrilo se prepara a partir del 6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) bifenil-3-carbonitrilo y bromuro de alilo por analogía con 19A más arriba. MS (ESI) *m/z* 340 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm (Sal de HCL) 1.73-1.98 (m, 2 H), 2.02-2.16 (m, 1 H), 2.23-2.38 (m, 1 H), 2.54-2.65 (m, 1 H), 2.68-2.83 (m, 1 H), 2.86-3.02 (m, 1 H), 3.00-3.14 (m, 1 H), 5.11 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H), 5.23 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 5.44-5.69 (m, 1 H), 6.87 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.02-7.12 (m, 1 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 7.27-7.39 (m, 3 H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H).

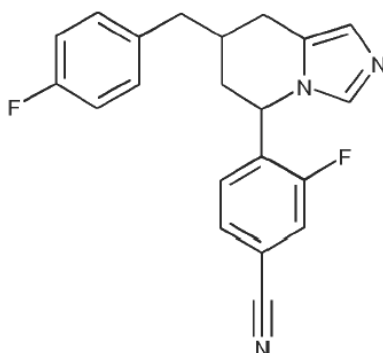
B. 6-(5-*n*-Propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridina-5-il) bifenil-3-carbonitrilo



A una solución de 6-(5-*alil*-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-5-il) bifenil-3-carbonitrilo (35 mg, 0.103 mmol) en EtOH (2 mL) a temperatura ambiente se agrega H₂NNH₂/THF (1.0 M, 15 mL, 15 mmol) y CuSO₄ acuoso saturado (0.1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra y disuelve en EtOAc, el cual es lavado con agua, secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado para dar el aceite crudo, el cual es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel), eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ para producir el compuesto deseado. MS (ESI) *m/z* 342 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm (Sal de HCL) 0.95 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.80-1.90 (m, 2 H), 1.90-2.02 (m, 1 H), 2.09-2.37 (m, 3 H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.71-2.85 (m, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 6.90-6.98 (m, 2 H), 7.19-7.25 (m, 1 H), 7.27-7.39 (m, 3 H), 7.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H), 8.10-8.18 (m, 1 H).

Ejemplo 20

cis- y *trans*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il] benzonitrilo



El éster obtenido en el Ejemplo 2G (5.0 g, 12.6 mmol) es secado azeotrópicamente con tolueno y luego disuelto en THF (20 mL). Esta solución se agrega gota a gota a una solución de LHMDs (1 M en hexanos, 15.7 mL, 15.7 mmol) en THF (20 mL) a -75°C (baño de hielo seco-acetona). Después de 10 minutos, se agrega gota a gota bromuro de 4-fluorobencilo (3.57 g, 18.9 mmol). La mezcla se agita a -75°C durante 4 horas, después de lo cual se agrega ácido acético acuoso al 10% y se retira el baño de enfriamiento. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. La purificación por cromatografía en sílica gel (acetato de etilo-hexanos, 85:15) genera el producto en forma de un aceite.

El éster obtenido anteriormente (2.15 g, 4.26 mmol) se disuelve en THF (15 mL) y se enfría a -20°C. Se agrega LiAlH₄ (1 M en THF, 10.7 mL, 10.7 mmol) y se retira el baño de enfriamiento. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agrega cuidadosamente NaHCO₃ saturado acuoso. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para generar el producto en forma de un aceite.

El alcohol obtenido anteriormente (3.6 g, 7.56 mmol), TBSCl (1.25 g, 8.31 mmol), DMAP (0.092 g, 0.756 mmol) e imidazol (1.54 g, 22.6 mmol) se disuelven en DMF (10 mL) y se calientan a 75°C durante 4 horas. Después de diluir con acetato de etilo, la mezcla se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para generar el producto en forma de un aceite.

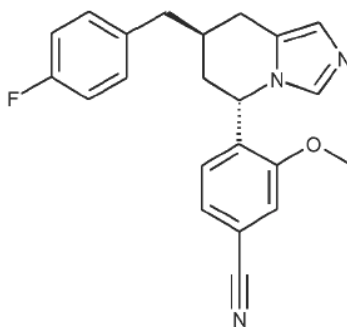
El éter de sililo obtenido anteriormente (2.0 g, 3.38 mmol) y bromuro de 2-fluoro-4-cianobencilo (0.94 g, 4.40 mmol) se disuelven en acetonitrilo (10 mL) y se someten a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se agrega metanol (5 mL) y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas, con lo cual los volátiles son retirados *in vacuo*. El residuo es purificado por cromatografía en sílica gel (diclorometano-metanol, 19:1) para generar el producto en forma de un aceite.

El alcohol obtenido anteriormente (0.65 g, 1.70 mmol) se disuelve en tetracloruro de carbono (5 mL) y se agrega cloruro de tionilo (0.51 g, 4.29 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1.5 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa es extraída con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (diclorometano-metanol, 19:1) generó el producto en forma de un aceite.

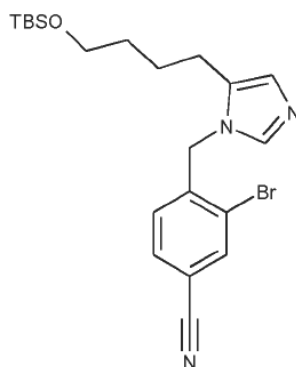
El cloruro obtenido anteriormente (0.46 g, 1.20 mmol) se disuelve en THF (45 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota tert-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 4.8 mL, 4.8 mmol) y después de otros 30 minutos, se agrega ácido acético acuoso al 10%. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (diclorometano-metanol, 9:1) genera el isómero cis limpio y una mezcla de isómeros cis y trans. El isómero trans limpio es obtenido por purificación por HPLC preparativa de la mezcla. MS (ESI) *m/z* 350 (M+H); Para el isómero cis, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.64-1.73 (m, 1 H), 2.05 - 2.20 (m, 2 H), 2.35 (dd, *J*=15.0, 12.8 Hz, 1 H), 2.65 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H), 5.40 (dd, *J*=11.5, 4.9 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.87 - 6.96 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.35 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H); Para el isómero trans, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.85-2.13 (m, 3 H), 2.39 (dd, *J*=16.0, 11.0 Hz, 1 H), 2.49-2.61 (m, 2 H), 2.87 (dd, *J*=16.0, 4.7 Hz, 1 H), 5.90 (dd, *J*=5.2, 3.4 Hz, 1 H), 6.40 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.81-6.90 (m, 2 H), 6.95-7.01 (m, 2 H), 7.38 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47-7.50 (d, *J*=10.2, 1.3 Hz, 1 H).

Se prepara de manera similar el siguiente Ejemplo

trans-3-Metoxi-4-[7-(4-fluorobencil) -5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]piridin-5-il] benzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 362 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (Sal de TFA) δ ppm 1.88-2.12 (m, 3 H), 2.40 (dd, *J*=16.0, 9.6 Hz, 1 H), 2.54 (dd, *J*=13.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.63 (dd, *J*=13.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.89 (dd, *J*=16.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 5.80 (dd, *J*=5.3, 3.0 Hz, 1 H), 6.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.88-7.04 (m, 4 H), 7.09-7.16 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H).

**Ejemplo de referencia 21**

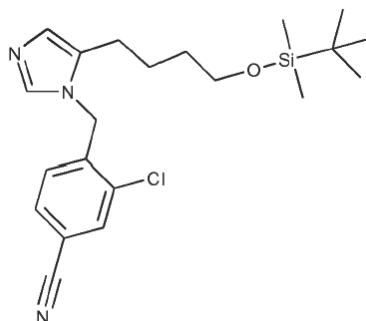
A. 3-Bromo-4-{4-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil] imidazol-1-ilmetil} benzonitrilo



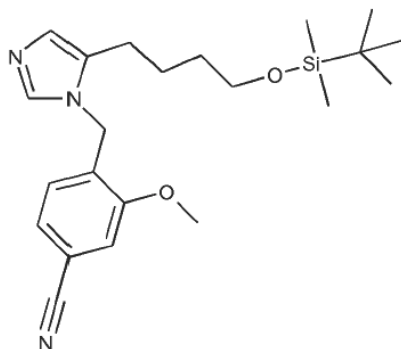
- 5 A 4-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil] -1-tritil-1*H*-imidazol (3.95 g, 7.95 mmol) se agrega acetonitrilo (300 mL). A esta solución se agrega 3-bromo-4-bromometilbenzonitrilo (2.14 g, 7.78 mmol). La solución se agita a 40°C durante 18 horas. Luego se retira el solvente *in vacuo* y se agrega metanol (300 mL). La solución se calienta a 55°C y se agita durante 1.5 horas. Se agrega entonces bicarbonato de sodio saturado y se agita durante 10 minutos. El solvente orgánico es eliminado *in vacuo*, y el producto crudo es extraído en acetato de etilo y lavado con agua. El solvente orgánico es eliminado *in vacuo* para dar el producto crudo. La cromatografía (sílica gel, 1:0 a 1: 1 a 0:1 hexanos:acetato de etilo) da el producto crudo. MS (ESI) *m/z* 448, 450 (M+H).
- 10

Siguiendo este protocolo se preparan también los siguientes Ejemplos de referencia:

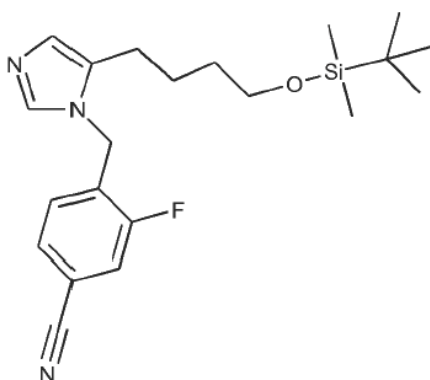
- 1) 3-Cloro-4-{4-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil] -imidazol-1-ilmetil} benzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 404, 406 (M+H).



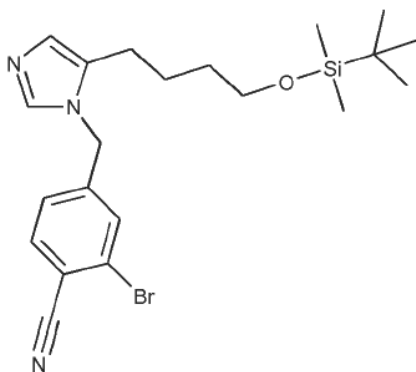
- 15 2) 3-Metoxi-4-{4-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil] -imidazol-1-ilmetil} benzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 400 (M+H).



3) 3-Fluoro-4-{4-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil]-imidazol-1-ilmetil} benzonitrilo. MS (ESI) m/z 388 (M+H).

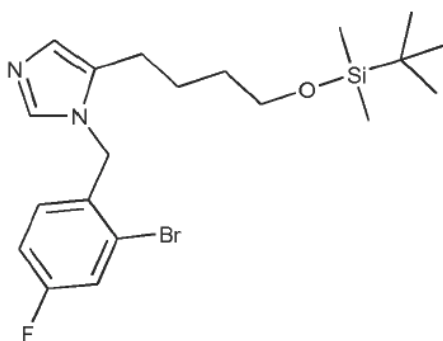


4) 2-Bromo-4-{5-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil]-imidazol-1-il[metil]} benzonitrilo. MS (ESI) m/z 448,450 (M+H).

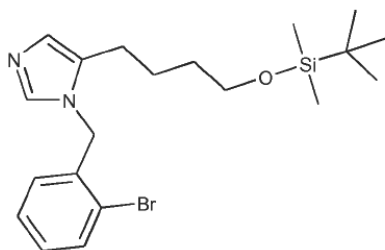


5

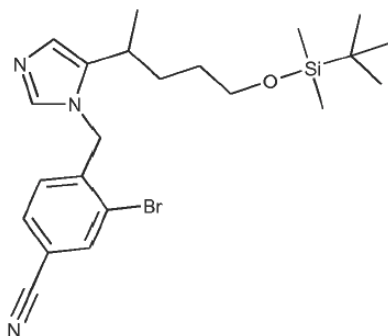
5) 1-(2-Bromo-4-Fluorobencil-5-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil]-1*H*-imidazol. MS (ESI) m/z 441, 443 (M+H).



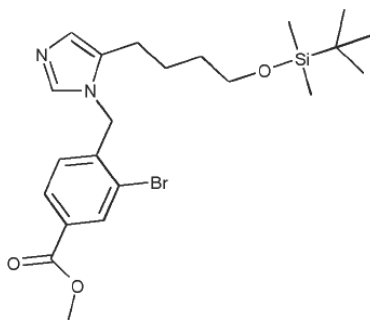
6) 1-2-Bromo-bencil-5-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-butil]-1*H*-imidazol. MS (ESI) m/z 423, 425 (M+H).



7) 3-Bromo-4-{5-(4-*tert*-butildimetilsilaniloxy)-1-metilbutilimidazol-1-ilmetil} benzonitrilo. MS (ESI) m/z 462, 464 (M+H).

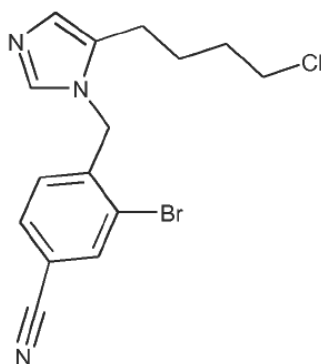


5 8) Metil éster del ácido 3-Bromo-4-{5-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)butil] -imidazol-1-ilmetil} -benzoico. MS (ESI) m/z 481, 484 (M+H).



Ejemplo de referencia 22

3-Bromo-4-[5-(4-clorobutil)-imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo

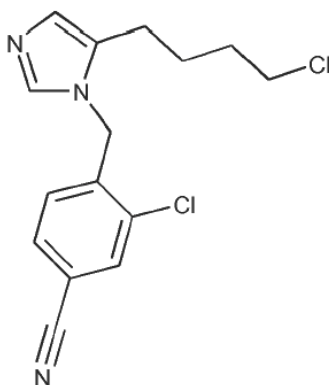


5 A 3-bromo-4-{4-[4-*tert*-butildimetilsilaniloxibutil] -imidazol-1-ilmetil} -benzonitrilo (1.09 g, 2.4 mmol) se agrega metanol (100 ml). A esta solución se agrega cloruro de hidrógeno, en forma de una solución 4 M en dioxano (1.0 ml, 4.0 mmol). La solución se agita durante 30 minutos. El solvente se elimina entonces in vacuo para dar el producto en forma de sal de cloruro de hidrógeno. El producto es extraído en cloruro de metileno y lavado con bicarbonato de sodio saturado. Se toma la fase orgánica y se elimina el solvente in vacuo para dar el alcohol intermediario como base libre. A este intermediario se agrega cloruro de metileno (100 ml). A esta solución se agrega cloruro de tionilo (1.0 ml, 13.6 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calienta a 40°C y se agita durante 3 horas. La solución se deja enfriar, y el exceso de solvente de cloruro de tionilo se elimina in vacuo. El sólido resultante se extrae en cloruro de metileno y se lava con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se toma y se elimina in vacuo para dar el producto. MS (ESI) m/z 352, 354, 356 (M+H).

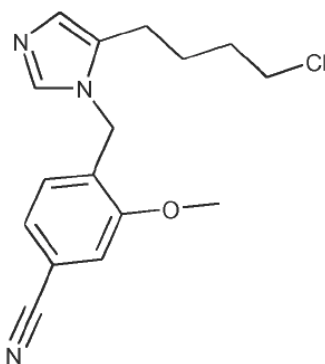
10

Siguiendo este protocolo se preparan también los siguientes Ejemplos de Referencia:

1) 3-Cloro-4-[5-(4-clorobutil)imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 308, 310, 312 (M+H).

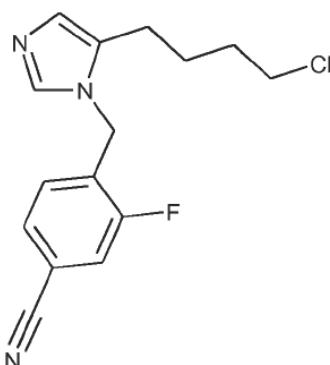


2) 3-Metoxi-4-[5-(4-clorobutil)imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 304, 306 (M+H).

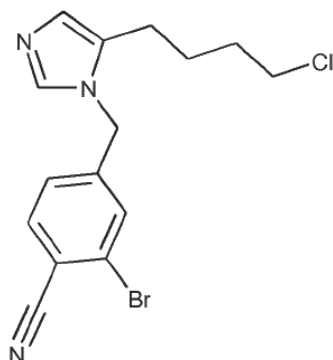


15

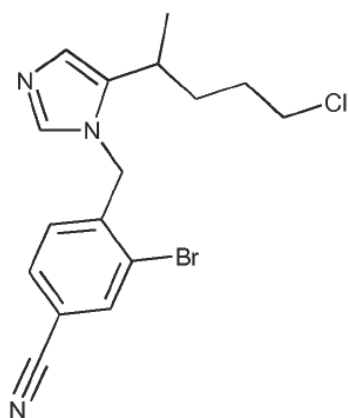
3) 3-Fluoro-4-[5-(4-clorobutil)-imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 292, 294 (M+H).



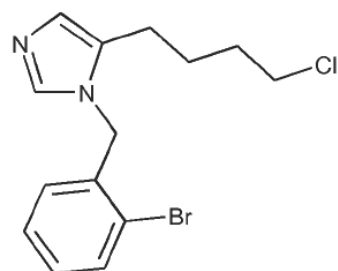
4) 2-Bromo-4-[5-(4-clorobutil)imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo. MS (ESI) m/z 352, 354, 356 (M+H).



5) 3-Bromo-4-(5-(4-cloro-1-metilbutil)-imidazol-1-ilmetil]benzonitrilo. MS (ESI) m/z 366, 368, 370 (M+H).

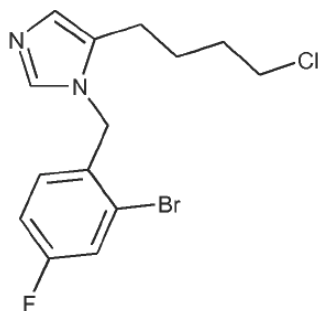


6) 1-(2-Bromobencil)-5-(4-clorobutil)-1H-imidazol. MS (ESI) m/z 327, 329, 331 (M+H).

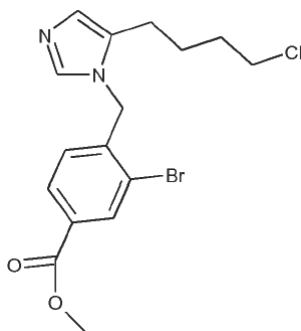


5

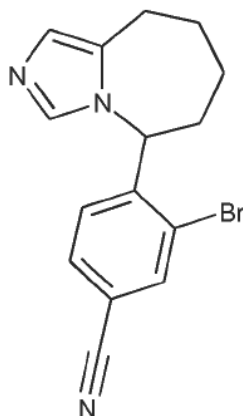
7) 1-(2-Bromo-4-fluorobencil)-5-(4-clorobutil)-1H-imidazol. MS (ESI) m/z 345, 347, 349 (M+H).



8) metil éster del ácido 3-Bromo-4-[5-(4-clorobutil)imidazol-1-ilmetil] benzoico. MS (ESI) m/z 385, 387, 389 (M+H).

**Ejemplo 23**

3-Bromo-4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo

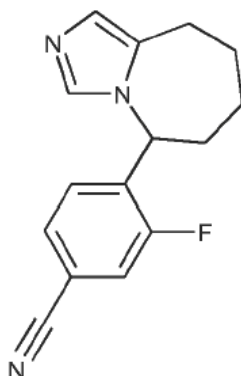


- 5 A 3-Bromo-4-[5-(4-clorobutil) imidazol-1-ilmetil] benzonitrilo (0.672 g, 1.9 mmol) se agrega THF anhidro (40 mL). La solución se desoxigena con nitrógeno burbujeado a través de la misma durante 15 minutos. Se agrega una solución de t-butoxido de potasio en THF (3.41 ml, 1 M, 3.41 mmol). La reacción se deja proceder durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción es detenida entonces mediante la adición de metanol (3 mL) seguido por cloruro de amonio acuoso. El producto es extraído hacia acetato de etilo y lavado con bicarbonato de sodio saturado.
- 10 La capa orgánica es retirada in vacuo para dar el producto crudo. La cromatografía (HPLC en fase reversa, gradiente 1:9 acetonitrilo:agua a 7:3 acetonitrilo:agua, durante 8 minutos, pH 2) da el producto puro. MS (ESI) m/z 316, 318 (M+H)

La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 24.0 min) y enantiómero B (t_r = 29 minutos).

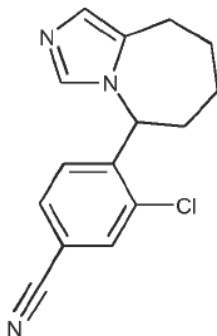
Se preparan de manera similar los siguientes Ejemplos:

- 1) 3-Fluoro-4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 256 (M+H).



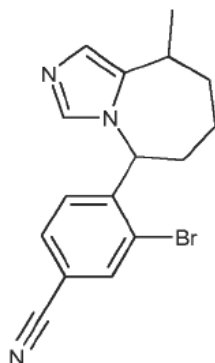
La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de más arriba se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 18.2 min) y enantiómero B (t_r = 20.3 minutos). Para el enantiómero A: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38-1.67 (m, 2 H), 1.72-1.93 (m, 2 H), 1.96-2.14 (m, 1 H), 2.44-2.74 (m, 2 H), 2.97 (dd, $J=15.4, 6.3$ Hz, 1 H), 5.73 (dd, $J=6.1, 2.8$ Hz, 1 H), 6.80-6.94 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

2) 3-Cloro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 272, 274 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.50-1.87 (m, 4 H), 1.97-2.19 (m, 1 H), 2.42-2.61 (m, 1 H), 2.67-2.85 (m, 1 H), 2.85-3.00 (m, 1 H), 5.71 (dd, $J=7.2, 2.7$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

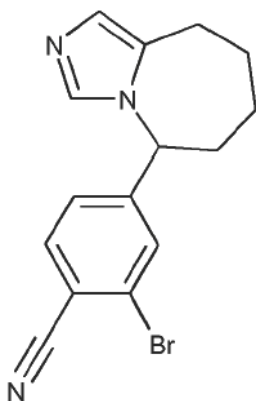


La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de más arriba se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 24.0 min) y enantiómero B (t_r = 29.0 minutos).

3) 3-Bromo-4-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il) benzonitrilo MS (ESI) m/z 330, 332 (M+H).

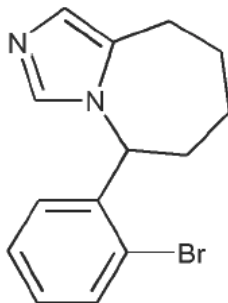


4) 2-Bromo-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 316, 318 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39-1.57 (m, 2 H), 1.73-1.96 (m, 2 H), 2.04-2.17 (m, 1 H), 2.18-2.37 (m, 1 H), 2.47-2.73 (m, 1 H), 2.81-3.03 (m, 1 H), 5.50-5.70 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.93-7.00 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).



Ejemplo 24

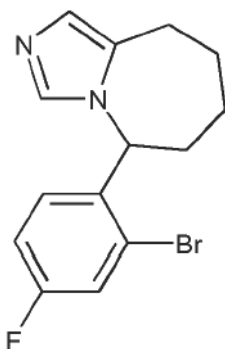
5-(2-Bromofenil) -6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina.



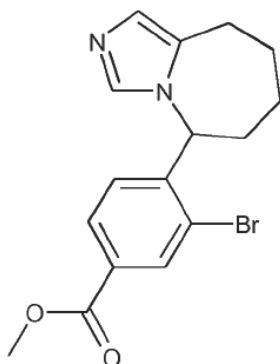
5 A 5-(2-bromofenil) -6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina (1.65 g, 4.75 mmol) se agrega THF anhidro (100 mL). Se burbujea nitrógeno a través de esta solución durante 15 minutos y se agrega LHMDs (10 mL, 1.0 M, 10 mmol). La reacción se deja proceder durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción es detenida entonces mediante la adición de metanol (5 mL) seguido por cloruro de amonio acuoso. El producto es extraído en acetato de etilo y lavado con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se retira in vacuo para dar el producto crudo. La cromatografía (HPLC en fase reversa, gradiente 1:9 acetonitrilo:agua a 7:3 acetonitrilo:agua, durante 8 minutos, pH 2) da el producto puro. MS (ESI) *m/z* 291, 293 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.83 (m, 1 H), 1.83-1.96 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.27-2.40 (m, 1 H), 2.77-2.87 (m, 1 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 5.58 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.20-7.29 (m, 2 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1 H).

De la misma forma se preparan los siguientes Ejemplos:

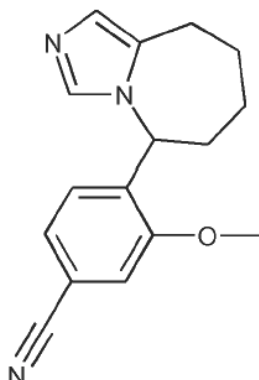
15 1) 5-(2-Bromo-4-fluorofenil) -6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina. MS (ESI) *m/z* 309, 311 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.63 (m, 1 H), 1.72-1.94 (m, 3 H), 2.10-2.33 (m, 2 H), 2.75-2.97 (m, 2 H), 5.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.01-7.13 (m, 1 H), 7.16-7.28 (m, 1 H), 7.40 (dd, *J*=8.1, 2.5 Hz, 1 H).



20 2) metil éster del ácido 3-Bromo-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzoico. MS (ESI) *m/z* 349,351 (M+H).

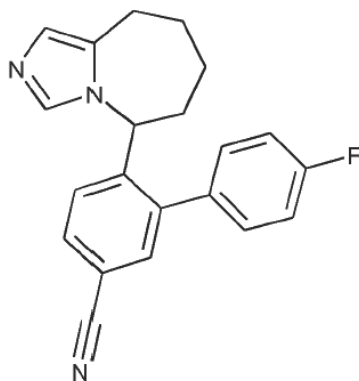


3) 3-Metoxi-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 268 (M+H).



Ejemplo 25

4'-Fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) bifenil-3-carbonitrilo



5

10

A 3-bromo-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo (0.507 g, 1.59 mmol) se agrega DME (7.0 mL). A esto se agrega carbonato de sodio acuoso 2M (3.0 mL, 6 mmol) seguido por ácido 4-fluorofenilborónico (0.552 g, 3.97 mmol). Esta mezcla se transfiere a un vial seguro para microondas. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina) (0) (0.03 g, 0.025 mmol) y se sella el recipiente. La mezcla se agita brevemente (30 segundos) y se coloca en un microondas durante 25 minutos a 125°C. El vial se deja enfriar y se destapa. La mezcla se extrae en acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se retira in vacuo. El material resultante es sometido a cromatografía (Silica gel, 1:50 a 1:25 metanol:cloruro de metileno) para dar el producto deseado. MS (ESI) m/z 332 (M+H)

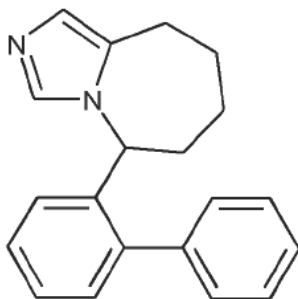
15

La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto del título se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 17.6 min) y enantiómero B (t_r = 23.0 minutos). Para el enantiómero A: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.40-1.57 (m, 2 H), 1.77-1.92 (m, 2 H), 1.94-2.04 (m, 2 H), 2.43 (dd, $J=15.0$, 9.7 Hz, 1 H), 2.85 (dd, $J=15.4$, 7.3 Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J=7.5$, 3.2 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.01-7.12 (m, 4 H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1 H).

20

Los siguientes ejemplos se preparan de manera similar:

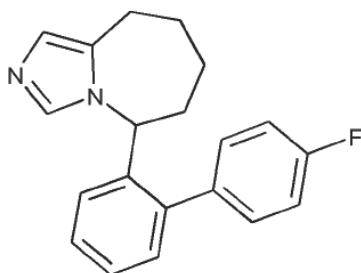
1) 5-Bifenil-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina. MS (ESI) m/z 289 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35-1.56 (m, 2 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 1.99-2.08 (m, 2 H), 2.28-2.41 (m, 1 H), 2.87 (dd, $J=15.3$, 6.2 Hz, 1 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 7.03-7.10 (m, 2 H), 7.31-7.36 (m, 4 H), 7.40-7.48 (m, 3 H).



La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de más arriba se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak AS usando 20% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 7.5 min) y enantiómero B (t_r = 10.8 minutos).

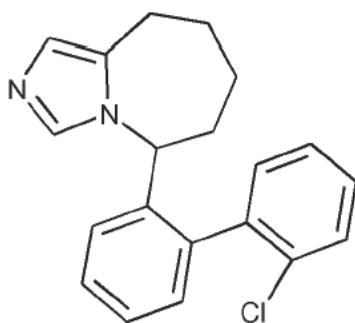
5 2) 5-(4'-Fluorobifenil-2-il) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina

MS (ESI) m/z 307 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34-1.56 (m, 2 H), 1.81-1.99 (m, 2 H), 2.02-2.09 (m, 2 H), 2.28-2.41 (m, 1 H), 2.89 (dd, $J=15.2$, 6.6 Hz, 1 H), 4.98-5.05 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.02 (d, $J=7.6$ Hz, 4 H), 7.28-7.34 (m, 1 H), 7.39-7.52 (m, 3H).



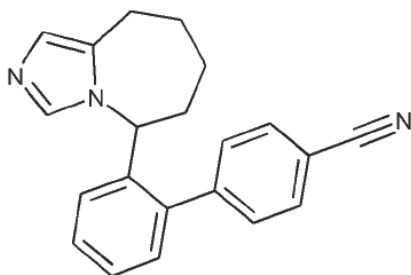
10 La resolución de los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de más arriba se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak AS usando 15% IPA:hexano como fase móvil para dar el enantiómero A (t_r = 9.3 min) y enantiómero B (t_r = 11.6 minutos).

3) 5-(2'-Clorobifenil-2-il) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina. MS (ESI) m/z 323, 325 (M+H).

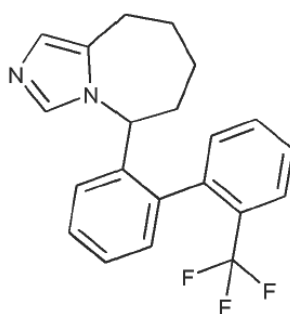


15 4) 2'-(6,7,8,9)-Tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il) bifenil-4-carbonitrilo.

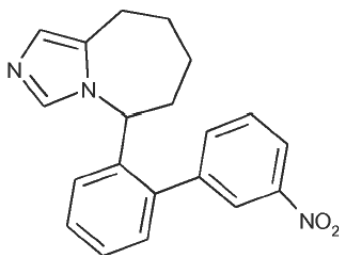
MS (ESI) m/z 314 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33-1.58 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 1 H), 1.96-2.16 (m, 3 H), 2.26-2.38 (m, 1 H), 2.92 (dd, $J=15.3$, 6.7 Hz, 1 H), 4.90-4.97 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 3 H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H).



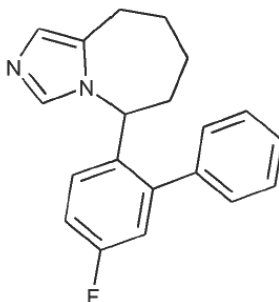
- 5) 5-(2'-Trifluorometilbifenil-2-il) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina MS (ESI) m/z 357 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.27-1.39 (m, 1 H), 1.41-1.55 (m, 1 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 1.97-2.13 (m, 3 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.84 (dd, $J=15.4$, 6.1 Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 7.56 (d, $J=3.8$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H).



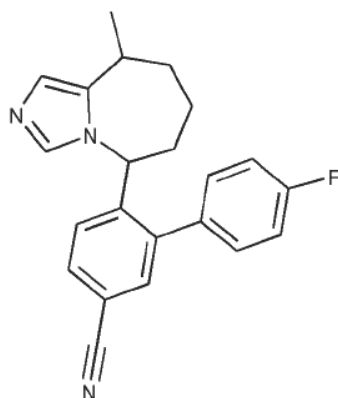
- 6) 5-(3'-Nitrobifenil-2-il) -6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina. MS (ESI) m/z 334 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34-1.58 (m, 2 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 1.95-2.17 (m, 3 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 2.90 (dd, $J=15.3$, 6.7 Hz, 1 H), 4.97 (dd, $J=9.1$, 1.5 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.45-7.57 (m, 4 H), 8.07 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.18-8.25 (m, 1 H).



- 7) 5-(5-Fluorobifenil-2-il) -6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina. MS (ESI) m/z 307 (M+H).

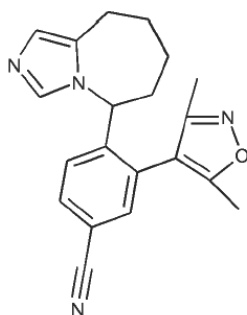


- 8) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il) bifenil-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 346 (M+H).

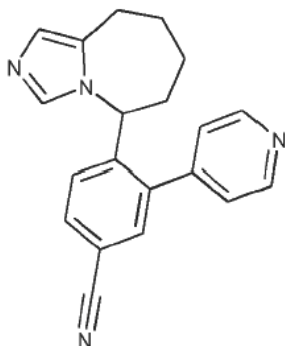


5 La resolución de los isómeros (*R*)/(*R*), (*R*)/(*S*), (*S*)/(*R*), y (*S*)/(*S*) del compuesto de más arriba se logra mediante HPLC quiral usando la columna ChiralPak IA usando 15% IPA:hexano como fase móvil para dar isómero A (t_r = 18.1 min), isómero B (t_r = 21.8 minutos), isómero C (t_r = 24.8 minutos) e isómero D (t_r = 27.5 minutos). For isómero D: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31-1.35 (m, 1 H), 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.64-1.77 (m, 1 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 2.26-2.34 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 5.24 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H), 6.94-7.02 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 3 H), 7.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H).

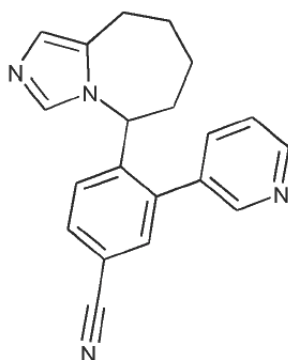
9) 3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il) -4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 333 (M+H)



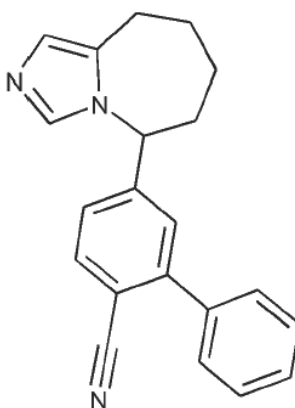
10 10) 3-Piridin-4-il-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 315 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37-1.63 (m, 2 H), 1.77-1.95 (m, 2 H), 1.96-2.10 (m, 2 H), 2.35-2.52 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J=15.5, 7.2$ Hz, 1 H), 5.04-5.13 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.98-7.07 (m, 2 H), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H).



15 11) 3-Piridin-3-il-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 315 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (Sal de HCL) δ ppm 1.41-1.63 (m, 2 H), 1.70-1.93 (m, 2 H), 1.95-2.13 (m, 2 H), 2.29-2.54 (m, 1 H), 2.84 (dd, $J=15.4, 7.3$ Hz, 1 H), 5.11 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.28-7.39 (m, 2 H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1 H), 8.39-8.53 (m, 1 H), 8.68 (t, $J=3.3$ Hz, 1 H).

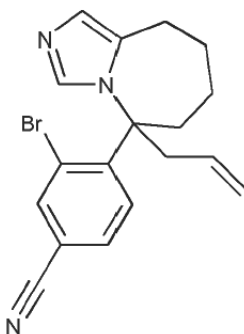


12) 5-(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) biphenil-2-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 314 (M+H).



Ejemplo 26

5 4-(5-*Alil*-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) -3-bromobenzonitrilo

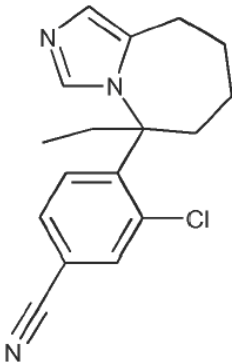


10 A 4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) -3-bromobenzonitrilo (0.330 g, 1.04 mmol) se agrega tetrahidrofurano anhidro (60 mL). Se burbujea nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos. Se agrega LDA en THF (2.2 mL, 1.0 M, 2.2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se deja en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agrega entonces bromuro de alilo (12.78 g, 90.6 mmol). La mezcla se deja en agitación durante 5 minutos adicionales. La reacción se detiene entonces con la adición de metanol (2 mL) seguido por cloruro de amonio acuoso. El producto es extraído en acetato de etilo y lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se retira in vacuo para dar el producto crudo. La cromatografía (sílica gel, metanol:cloruro de metileno, gradiente 0% metanol to 5% metanol durante 30 minutos) da el producto puro. MS (ESI) m/z 356, 358 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35-1.52 (m, 2 H), 1.67-1.77 (m, 1 H), 1.84-2.00 (m, 3 H), 2.82 (dd, $J=15.3, 5.7$ Hz, 1 H), 3.15-3.41 (m, 3 H), 5.14-5.30 (m, 2 H), 5.67-5.82 (m, 1 H), 6.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

15

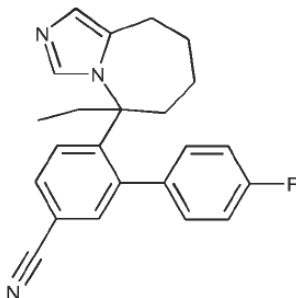
De la misma forma se preparan los siguientes Ejemplos:

1) 3-Cloro-(5-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) benzonitrilo. MS (ESI) m/z 300, 302 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.24-1.52 (m, 2 H), 1.60-1.79 (m, 1 H), 1.86-2.07 (m, 3 H), 2.19-2.44 (m, 1 H), 2.50-2.62 (m, 1 H), 2.84 (dd, $J=15.4, 5.8$ Hz, 1 H), 3.18 (dd, $J=14.8, 5.7$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

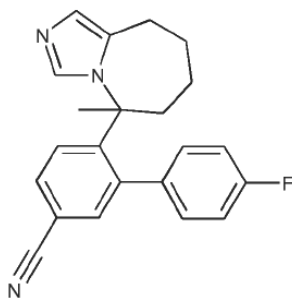


5

2) 6-(5-Etil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) -4'-fluorobifenil-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 360 (M+H).

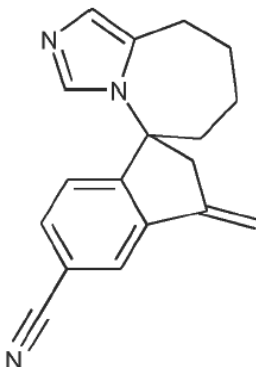


3) 6-(5-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) -4'-fluorobifenil-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/z 346 (M+H).



10 Ejemplo 27

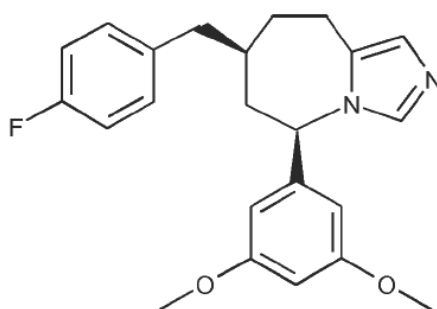
3'-Metilen-2',3',6,7,8,9-hexahidrospiro[imidazo[1,5-*a*]azepina-5,1'-indene]-5'-carbonitrilo



A 4-(5-allyl-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-il) -3-bromobenzonitrilo (0.275 g, 0.76 mmol) se agrega DME (3.0 mL). A esa solución se agrega carbonato de sodio acuoso 2 M (1.5 mL, 3.0 mmol) seguido por ácido 4-fluorofenilborónico (0.269 g, 1.92 mmol). Esta mezcla se transfiere a un vial seguro para microondas. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0.04 g, 0.034 mmol), y se sella el recipiente. La mezcla se agita brevemente (30 segundos) y se coloca en un microondas durante 25 minutos a 130°C. El vial se deja enfriar y se destapa. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica separada es concentrada in vacuo. El material resultante es sometido a dos procedimientos de cromatografía secuencial (1: Sílica gel, 1:50 a 1:25 metanol: cloruro de metileno. 2: HPLC en fase reversa, gradiente 10-95% Acetonitrilo:Agua, pH2, durante 8 minutos) para dar el producto. MS (ESI) *m/z* 276 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47-1.61 (m, 1 H), 1.85-1.99 (m, 1 H), 2.01-2.16 (m, 3 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 2.63 (t, 1 H), 2.99 (d, *J*=16.4 Hz, 1 H), 3.10 (dd, *J*=15.5, 5.7 Hz, 1 H), 3.23-3.32 (m, 1 H), 5.21-5.25 (m, 1 H), 5.62-5.67 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.66-7.70 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H).

Ejemplo 28

7-Bencil-5-(3,5-dimetoxi-fenil) -6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina



A. 3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) propionaldehído

A una solución de DMSO (3.57 g, 45.6 mmol) en diclorometano (100 mL) a -78°C bajo nitrógeno se agrega cloruro de oxalilo (2.0 M en DCM, 17.1 mL, 34.2 mmol). Después de 20 minutos a -78°C, el alcohol preparado en la etapa 2 (8.41 g, 22.82 mmol) en diclorometano (30 mL) es agregado por cánula gota a gota. Después de 30 minutos a -78°C, se agrega trietilamina (9.24 g, 91.3 mmol) gota a gota y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluye con dietil éter (800 mL) y se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Después de la concentración in vacuo, el producto es obtenido en forma de una goma color naranja.

B. 4-but-3-enil-1-tritil-1*H*-imidazol

Se disuelve *tert*-BuOK (5.78 g, 51.53 mmol) en THF (80 mL) y se agrega a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (20.00 g, 56.00 mmol) en THF (120 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de 30 minutos a 0°C, el aldehído obtenido en la etapa 3 (8.5 g) en THF (40 mL) es agregado mediante una cánula gota a gota. El baño de enfriamiento se retira y después de 1 hora la mezcla se diluye con acetato de etilo (800 mL) y se lava con cloruro de amonio acuoso saturado (400 mL) y salmuera (400 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El residuo es purificado por cromatografía instantánea en sílica gel (elución con hexanos-acetato de etilo, 1:1) para dar el alqueno (6.72 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

C. (E)-1-(3,5-dimetoxifenil)-5-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) pent-2-en-1-ona

Se agrega tolueno (100 mL) a (PPh₃)₂Pd(BnCl) (0.151 g, 0.199 mmol) y cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (4.00 g, 19.94 mmol) bajo nitrógeno, seguido por tributilvinilestano (6.11 g, 21.93 mmol). La solución amarilla se calienta a 80°C para dar una solución amarilla más pálida. Después de 1.5 horas, la mezcla se concentra parcialmente y se vierte sobre una columna de KF al 10% en peso en sílica gel. La elución con hexanos y luego hexanos-acetato de etilo 10 a 15% dio 1-(3,5-dimetoxifenil) propenona (3.57 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

Una porción (1.32 g, 6.86 mmol) es agregada a una solución del alqueno preparado anteriormente (1.00 g, 2.74 mmol) en diclorometano (25 mL). Se agrega ácido *p*-toluenosulfónico (0.574 g, 3.018 mmol), la solución se desgasifica burbujando nitrógeno durante 25 minutos, y luego se somete a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, se agrega una segunda generación de catalizador de Grubb (0.116 g, 0.137 mmol) y la solución púrpura se calienta hasta reflujo. Después de 45 minutos, se enfría la mezcla, se diluye con éter y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄ y filtrar, se agrega sílica gel (2 g) y la mezcla se concentra in vacuo. El residuo es absorbido sobre un paño de sílica gel en un embudo sinterizado seguido por elución con acetato de etilo-hexanos, 1:1 a 4:1. El filtrado es concentrado in vacuo para dar un residuo el cual es

purificado por cromatografía en sílica gel instantánea (hexanos-acetato de etilo, 1:1 a 3:7) para producir el producto en forma de una goma color marrón.

D. 3-bencil-1-(3,5-dimetoxifenil)-5-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) pentan-1-ona

5 Se corta lámina de zinc (0.556 g, 8.512 mmol) en pequeñas piezas y se cubre con THF (0.5 mL) en un matraz seco bajo nitrógeno. Se agrega dibromoetano (0.132 g, 0.704 mmol) y el matraz es calentado suavemente con una pistola de llama durante dos minutos, al cabo de los cuales se agrega TMSCl (0.039 g, 0.355 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agrega bromuro de bencilo (pasado a través de un tapón de alúmina, 1.20 g, 7.04 mmol) en THF (2 mL) durante 10 minutos. La mezcla incolora es agitada durante otras 2 horas y una porción (1.87 M asumido con base en rendimiento del 85% y 3.2 mL de volumen medido, 2.00 mL, 3.74 mmol) a una
10 solución de CuCN (0.231 g, 2.580 mmol) y LiCl (secado a 150°C bajo vacío durante 2 horas, 0.234 g, 5.512 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. La mezcla se calienta a -20°C, se agita a esta temperatura durante 5 minutos y se reenfria a -78°C. Se agrega TMSCl (0.68 g, 5.28 mmol), seguido por la cetona preparada anteriormente (0.620 g, 1.173 mmol) en THF (10 mL) a lo largo de 10 minutos para dar una pasta amarilla. Después de 3 horas, la mezcla se coloca en un baño a -25°C (criobañ) y se agita a esta temperatura durante 30 horas, después de lo cual se diluye
15 con éter, se detiene con amoníaco acuoso al 10% v/v y cloruro de amonio saturado acuoso y se agita vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se lava con salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar in vacuo, el residuo (0.63 g) es tomado en éter (100 mL) y agitado con HCl 1 M durante 5 minutos. La fase orgánica se separa, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se seca sobre MgSO₄. Después de secar sobre MgSO₄ y filtrar, la mezcla se concentra in vacuo para dar el producto crudo.

20 E. 3-Bencil-1-(3,5-dimetoxifenil)-5-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il) pentan-1-ol

La cetona cruda preparada anteriormente (0.53 g, 0.854 mmol) es disuelta en diclorometano (4 mL) y metanol (8 mL), y se agrega borohidruro de sodio (0.129 g, 3.415 mmol). Después de 30 minutos, se agrega agua (25 mL) y los volátiles son evaporados in vacuo. La fase acuosa se extrae con diclorometano y la fase orgánica combinada es
25 secada sobre MgSO₄, filtrada a través de un tapón de algodón y concentrada in vacuo. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílica (elución con hexanos-acetato de etilo, 1:1 a 3:7) produjo el alcohol en forma de una espuma blanca y una mezcla 1:1 de diastereómeros.

F. 7-Bencil-5-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,5-*a*]azepina

El alcohol preparado anteriormente (0.150 g, 0.241 mmol) se disuelve en diclorometano (10 mL) y se agrega cloruro de tionilo (0.100 g, 0.843 mmol). Después de 30 minutos, se agregan 10 gotas de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra in vacuo. La mezcla es redissuelta en acetonitrilo seco y se calienta a reflujo. Después de 48 horas, se agrega metanol (5 mL) y después de 2 horas la mezcla se evapora hasta sequedad in vacuo y se toma en HCl acuoso 1 M y acetato de etilo. La fase acuosa se lava con éter. El pH se ajusta a cerca de 10 con hidróxido de sodio acuoso 2M y se extrae con diclorometano. Las fracciones combinadas en diclorometano se secan sobre MgSO₄, filtran y concentran in vacuo. El residuo es purificado por
30 cromatografía instantánea en sílica gel (elución con diclorometano-metanol, 19:1 hasta 9:1) para producir el diastereómero cis. MS (ESI) *m/z* 363 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (Sal de HCl) δ ppm 1.17-1.27 (m, 1 H), 1.84 (dt, *J*=14.1, 10.9 Hz, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.25 (d, *J*=14.1 Hz, 1 H), 2.53-2.65 (m, 3 H), 3.01 (ddd, *J*=15.4, 6.3, 1.8 Hz, 1 H), 3.79 (s, 6 H), 4.89 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 6.44-6.52 (m, 3 H), 6.76 (br s, 2 H), 7.11-7.22 (m, 3 H), 7.25-7.30 (m, 2 H)
35

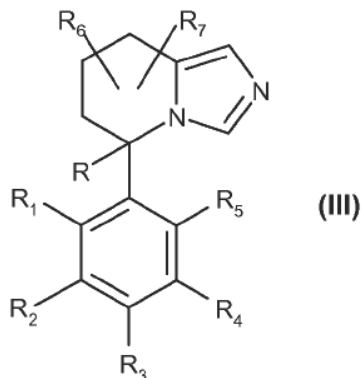
40 Otras realizaciones

Otras realizaciones que caen bajo las reivindicaciones serán evidentes para los experimentados en la técnica. Debe entenderse que la descripción detallada antecedente está provista para claridad únicamente y es solamente a título de ejemplo. El espíritu y alcance de la presente invención no están limitados a los ejemplos anteriores, sino que son abarcados por las siguientes reivindicaciones.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (III)



en donde

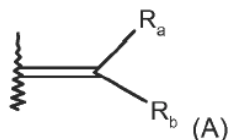
- 5 R es hidrógeno, (C1-C4) alquilo, (C2-C4) alquenilo, -C(O)O-R10, o --C(O)N(R11)(R12), dicho (C1-C4) alquilo y (C2-C4) alquenilo son opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (C1-C4) alcoxi, halo, --NH2, o (C1-C4)-[(alquil)(alquil)N--];

10 en donde R10, R11 y R12 son independientemente hidrógeno, (C1-C4) alquilo, (C6-C10) arilo-(C1-C4) alquilo--, (C3-C8) cicloalquilo, o (C2-C4) alquenilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, o (C1-C4) alcoxi; en donde R11 y R12 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

15 R1, R2, R3, R4, y R5 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, ciano, -NH2, (C1-C4)-[(alquil)(alquil)N-], (C1-C4) alcoxi, (C2-C4) alquenilo, (C1-C4) alquilo, (C1-C4) haloalquilo, (C6-C10) arilo, o heteroarilo de (5-9)-miembros, dicho (C1-C4) alcoxi, (C2-C4) alquenilo, (C1-C4) alquilo y (C6-C10) arilo siendo opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C1-C4) alcoxi, (C1-C4) alquilo, -NH2, ciano, nitro, (C1-C4) alcoxi-(C1-C4) alquilo--, o (C1-C4) haloalquilo, con la condición de que no más de tres de R1, R2, R3, R4, y R5 son simultáneamente hidrógeno; R y R1 tomados juntos forman opcionalmente un anillo de 5-5 miembros que contienen 0 o 1 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

20 R6 y R7 son independientemente hidrógeno, (C1-C4) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C4) alcoxi, fenilo, o bencilo, dicho(s) fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, (C1-C4) alquilo, o (C1-C4) alcoxi;

cuando R6 y R7 están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) representada por la siguiente estructura:



25 , en donde Ra y Rb son independientemente hidrógeno, o (C1-C4) alquilo, o Ra y Rb tomados juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

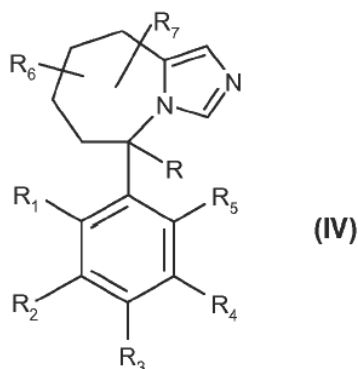
30 o un compuesto seleccionado del grupo consistente de 5-(2-ciclopropilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, 5-(4-ciclopropilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, 3-ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo y 4-((R)-1-bromo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:

- (1) 5-(5-Fluorobifenil-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina;
- (2) 5-(4-Fluoro-2-tiofen-3-il-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina;

- (3) 6-(5-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo;
 (4) 3-Metoxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il)benzonitrilo;
 (5) *cis*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; and
 (6) *trans*-3-Metoxi-4-[7-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo

5 3. Un compuesto de fórmula (IV)



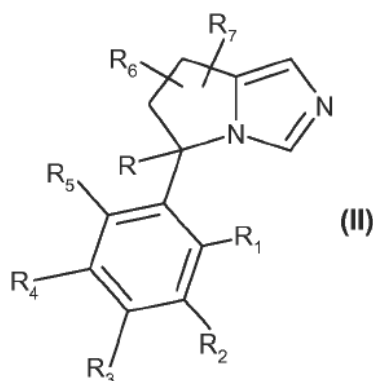
en donde

10 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los mismos significados como los definidos para la fórmula (III) en la reivindicación 1, o un compuesto seleccionado del grupo consistente de 5- (2'-trifluorometilbifenil-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos;

4. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado del grupo consistente de:

- (1) 4'-fluoro-6- (6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a] azepin-5-il) bifenil -3-carbonitrilo, enantiómero A;
 (2) 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, enantiómero B;
 15 (3) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo;
 (4) 5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepina;
 (5) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero A;
 (6) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero B;
 (7) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero C;
 20 (8) 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo, isómero D;
 (9) 2-Bromo-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo;
 (10) 3-Piridin-3-il-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo;
 (11) 4-(5-Alil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)-3-bromobenzonitrilo;
 (12) 3-cloro-(5-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo;
 25 (13) 3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo;
 (14) 3-cloro-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)benzonitrilo; y
 (15) 3'-Metilen-2',3',6,7,8,9-hexahidrospiro[imidazo[1,5-a]azepina-5,1'-indene]-5'-carbonitrilo.

5. Un compuesto de fórmula (II)



en donde

R es hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, o (C₂-C₇) alquenilo, dicho(s) (C₁-C₇) alquilo y (C₂-C₇) alquenilo opcionalmente sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de -O-R₈ y -N(R₈)(R₉), en donde R₈ y R₉ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, acilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales es además sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, (C₁-C₇) alcoxi y (C₁-C₇) alquilo; o

R es -C(O)O-R₁₀, o --C(O)N(R₁₁)(R₁₂), en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, arilo, aril-(C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) haloalquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales es además sustituido opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, hidroxilo, (C₁-C₇) alcoxi, (C₁-C₇) alquilo, y arilo, en donde R₁₁ y R₁₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R₁, R₂, R₄, y R₅ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, halo, ciano, nitro, H₂N-, (C₁-C₇) haloalquilo, (C₁-C₇) alcoxi, (C₃-C₈) cicloalcoxi, ariloxi, arilo, heteroarilo, -C(O)OR₁₀, y -N(R₁₃)(R₁₄), dicho(s) (C₁-C₇) alquilo, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alcoxi, arilo y heteroarilo siendo además opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados de (C₁-C₇) alquilo, hidroxilo, halo, (C₁-C₇) alcoxi, nitro, ciano, (C₁-C₇) dialquilamino, (C₁-C₇) alcoxi- (C₁-C₇) alquil-, y (C₁-C₇) haloalquilo, dicho(s) R₁₀ con los mismos significados definidos anteriormente, dicho(s) R₁₃ y R₁₄ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₁-C₇) haloalquilo, (C₁-C₇) haloalcoxi, arilo y ciano,

R₃ es seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, halo, ciano, (C₁-C₇) haloalquilo, (C₃-C₈) cicloalcoxi, ariloxi, arilo, heteroarilo y -C(O)OR₁₀, dicho(s) (C₁-C₇) alquilo, (C₂-C₇) alquenilo, (C₁-C₇) alcoxi, arilo y heteroarilo siendo además opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados de (C₁-C₇) alquilo, hidroxilo, halo, (C₁-C₇) alcoxi, nitro, ciano, (C₁-C₇) dialquilamino, (C₁-C₇) alcoxi- (C₁-C₇) alquil-, y (C₁-C₇) haloalquilo, dicho(s) R₁₀ con los mismos significados definidos anteriormente,

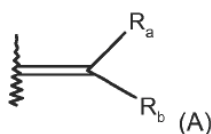
con la condición de no más de tres de R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son simultáneamente hidrógeno;

R₁₃ y R₁₄ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros;

R y R₁ tomados juntos opcionalmente forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de O, N, o S;

R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) alcoxi, fenilo, o bencilo, en donde fenilo y bencilo están sustituidos opcionalmente por uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de halo, (C₁-C₇) alcoxi y (C₁-C₇) alquilo;

cuando R₆ y R₇ están enlazados al mismo átomo de carbono, forman opcionalmente una unidad estructural (A) representada por la siguiente estructura:



en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) alcoxi, acilo, --COOR₁₅ o -COR₁₅, dicho(s) R₁₅ es hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) haloalquilo, arilo, o -NH₂; o

cuando R₆ y R₇ están enlazados al mismo átomo de carbono, tomados juntos con dicho átomo de carbono forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros; o

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos; o un compuesto seleccionado del grupo consistente de: metil éster del ácido 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico, 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol; 1-[5-ciano-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)fenil]-3-etilurea; ciclohexiletilamida del ácido 5-(2-bromo-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 1,2,6',7'-tetrahidro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[3H-indol-3,5'-[5H]pirrolol[1,2-c]imidazol]-6-carbonitrilo, 1-(ciclohexilmetil)-1,2,6',7'-tetrahidro-2-oxospiro[3H-indol-3,5'-[5H]pirrolol[1,2-c]imidazol]-6-carbonitrilo y 1-etil-1,2,6',7'-tetrahidro-2-oxospiro[3H-indol-3,5'-[5H]pirrolol[1,2-c]imidazol]-6-carbonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

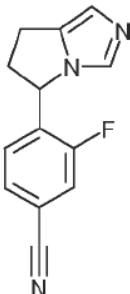
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado del grupo consistente de:

- 15 4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-etil-benzonitrilo;
4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-etil-benzonitrilo;
4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metil-benzonitrilo;
4-((R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluoro-benzonitrilo;
4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxi-benzonitrilo;
20 4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metoxi-benzonitrilo;
3-Bromo-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-benzonitrilo;
3-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-benzonitrilo;
4-((6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metil-benzonitrilo;
3-Amino-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-benzonitrilo;
25 Butil éster del ácido 5-((4-Ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
(4-metoxi-bencil)-metil-amida del ácido 5-((4-Ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
Metil éster del ácido 5-((4-Ciano-2-trifluorometoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
2-isopropoxi-etil éster del ácido 5-((4-Ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
4-fluoro-bencil éster del ácido 5-((2-cloro-4-ciano-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
30 Ácido 5-((2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
Metil éster del ácido 5-((2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
(4-fluorobencil) metilamida del ácido 5-((4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
Metil éster del ácido 5-((4-Ciano-2,5-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
3-cloro-4-[5-(morfolino-4-carbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]benzonitrilo;
35 Metil éster del ácido 5-((4-Ciano-2-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico;
y
5-((3-Fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que es 4- (R)-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol [1,2-c] imidazol-5-il) -3-fluoro-benzonitrilo en forma libre, o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que es 4-(R)-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo [1,2-c] imidazol-5-il) -3-fluoro-benzonitrilo.

9. El enantiómero R de un compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula



5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como un medicamento.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la aromatasa o sensible a la inhibición de la actividad de la aromatasa, en donde el trastorno o enfermedad es un trastorno o enfermedad dependiente de estrógenos seleccionado de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad ovárica poliquística, infertilidad, enfermedad fibroquística del seno, cáncer de seno y mastopatía fibroquística.

15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o sensible a la inhibición de la actividad de aldosterona sintasa, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades cardíacas coronarias, inflamación, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o del miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o dos o más agentes terapéuticamente activos seleccionados del antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; el inhibidor de la enzima (ACE) que convierte la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; bloqueador del canal de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; angiotensina dual que convierte el inhibidor de endopeptidasa enzimático/neutro (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un imitador de ApoA-1; un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad; un bloqueador del receptor de aldosterona; un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidor CETP, un inhibidor de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa; un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador de un receptor alfa-adrenérgico; un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP); y un agente ionotrópico.

35 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o dos o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de un antiestrógeno; antiandrógeno, un agonista de la gonadotropina; un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II; un agente activo en microtúbulos; un agente alquilante; un antimetabolito antineoplásico; un compuesto de platino; un compuesto que apunta a/hace disminuir una proteína o la actividad del lípido quinasa o una proteína o la actividad de una lípido fosfatasa, un compuesto angiogénico; un compuesto que induce procesos de diferenciación celular; anticuerpos monoclonales; un inhibidor de la ciclooxigenasa; un bisfosfonato; un inhibidor de heparanasa; un modificador de la respuesta biológica; un inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de proteasa, un inhibidor de una matriz de metaloproteína, un inhibidor de metionina aminopeptidasa; un inhibidor de proteasoma; agentes que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de Flt-3; un inhibidor de HSP90; anticuerpos antiproliferativos; un inhibidor de HDAC; un compuesto que apunta a, disminuye o inhibe la actividad/función de la seronina/treonina en la mTOR quinasa; un antagonista receptor de somatostatina; un compuesto antileucémico; metodologías de daño en células tumorales; un aglomerante EDG; un inhibidor de la ribonucleótido reductasa; un inhibidor de la descarboxilasa S-

adenosilmetionina; un anticuerpo monoclonal de VEGF o VEGFR; un esteroide angiostático; un implante que contiene corticosteroides; un antagonista del receptor AT1, y un inhibidor de ACE.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 para uso como un medicamento.

- 5 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 para uso en un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la aromatasa o sensible a la inhibición de la actividad de la aromatasa, en donde el trastorno o enfermedad es un trastorno o enfermedad dependiente de estrógenos seleccionado de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinus, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad ovárica poliquística, infertilidad, enfermedad fibroquística del seno, cáncer de seno y mastopatía fibroquística.
- 10 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 para uso en un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la aldosterona sintasa, o sensible a la inhibición de la actividad de aldosterona sintasa, en donde el trastorno o la enfermedad es seleccionada de hipocalcemia, hipertensión , fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto postmiocardio, enfermedades cardíacas coronarias, inflamación, formación incrementada de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o del miocardio y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.
- 15