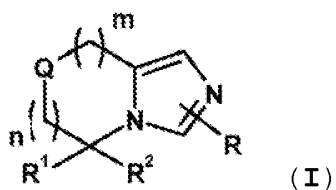


(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.04.12	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2006.04.12 CH 62006	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.12.31	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.04.07 090/2010	STEFAN STUTZ	CH
	ROBERT MAH	CH
	VINCENZO TSCHINKE	CH
	ALEKSANDAR STOJANOVIC	CH
	PETER HEROLD	CH
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS IMIDAZO**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSTOS IMIDAZO"**

Este pedido diz respeito a novos compostos com a fórmula geral (I) e a sais destes compostos, de preferência sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, nos quais R, R¹, R², Q, m e n tenham os significados que são explicados em pormenor na descrição, a um processo para a sua preparação, e à utilização destes compostos como medicamentos, em especial na qualidade de inibidores de aldosterona sintase.

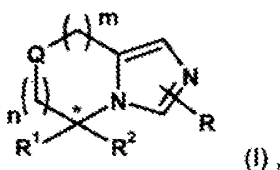
DESCRIÇÃO**"COMPOSTOS IMIDAZO"**

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a novos compostos heterocíclicos, a um processo para preparar estes compostos, a produtos farmacêuticos que os contenham, e à sua utilização a título de ingredientes farmacêuticos activos, em especial como inibidores de aromatase.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito em primeiro lugar a compostos com a fórmula geral



em que

R seja deutério, halogéneo ou hidrogénio;

R¹ seja aril-alquilo C₀-C₄ ou heterociclil-alquilo C₀-C₄, grupos estes que podem ser substituídos com 1-4

grupos alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo;

R² seja

a) deutério, halogéneo, hidroxilo, ciano ou hidrogénio; ou

b) alcenilo C₂-C₈, , alcinilo C₂-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₄)carbonil-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₈, alquil(C₀-C₄)carbonilo, aril-alquilo C₁-C₄, carboxialquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ ou heterociclilo C₀-C₄, grupos estes que podem ser substituídos com 1-4 grupos alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil(C₀-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo;

Q seja oxigénio ou enxofre;

m seja um número 0, 1 ou 2;

n seja um número 0, 1 ou 2; e

* designe um átomo de carbono assimétrico; e

em que m e n não sejam simultaneamente nulos;

e os seus sais, de preferência os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Deve entender-se um composto com a fórmula(I) como sendo um composto com uma configuração específica em torno do átomo de carbono designadamente marcado com "*". Caso se utilize um método sintético que leve a compostos racémicos, leva-se a cabo a resolução do racemato recorrendo a métodos convencionais, tal como através de uma coluna de HPLC quiral. Os compostos com a fórmula (I) tal como descrita na invenção presente exibem uma actividade pronunciada como inibidores de aromatase. A actividade mencionada acima pode, facilmente e tal como se descreve adiante, ser determinada utilizando um estojo comercial de determinação da inibição do enzima Cyp19, preferivelmente o estojo de inibição de elevado débito Cyp19/metoxi-4-trifluorometil-coumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EUA) tal como se descreve adiante neste documento. No estojo de inibição mencionado acima, os compostos com a fórmula (I) evidenciam uma actividade inibitória que é pelo menos 10 vezes maior, mas preferivelmente 20 vezes maior, ou mais preferivelmente 40

vezes maior, do que as substâncias com a fórmula (I) com a configuração absoluta oposta em torno do átomo de carbono assimétrico assinalado com um "*". Uma maior actividade inibidora corresponda e um menor valor de IC₅₀.

O termo arilo significa um hidrocarboneto aromático com um, dois ou três ciclos que respeite a regra de Hueckel, e contendo em geral 6-14, preferivelmente 6-10, átomos de carbono, e é por exemplo fenilo, naftilo, por exemplo 1-naftilo ou 2-naftilo, ou antraceno. São preferidos os arilos contendo 6-10 átomos de carbono, em especial particular fenilo ou 1-naftilo ou 2-naftilo. Estes grupos que se enumeraram podem ser não substituídos ou substituídos, uma ou mais vezes, por exemplo com um ou com dois substituintes, caso em que o substituinte pode estar em qualquer uma das posições, por exemplo nas posições o, m ou p do grupo fenilo, ou nas posições 3 ou 4 dos grupos 1-naftilo ou 2-naftilo, e também pode haver mais do que um substituinte presente, e eles podem ser iguais ou diferentes. São exemplos de substituintes dos grupos arilo em geral ou dos grupos fenilo ou naftilo preferidos: alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil(C₀-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo.

Aril-alquilo(C₀-C₄) é por exemplo fenilo, naftilo ou benzilo.

O termo heterociclilo significa um sistema anelar monocíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, com 4-8 membros, em especial e preferivelmente com 5 membros, a um sistema anelar bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, com 7 a 12 membros, e em especial e preferivelmente com 9 a 10 membros, e também a um sistema anelar tricíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado com 9 a 12 membros, que incluam um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos seus anéis, sendo possível que esteja presente um segundo átomo de N, O ou S num anel. Estes grupos podem ser não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo uma ou duas vezes, e também podem estar presentes uma série de substituintes iguais ou diferentes. São exemplos de substituintes em grupos heterociclilo: alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil(C₀-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo.

O heterociclil-alquilo C₀-C₄ é por exemplo azepanilo, azetidínilo, aziridinilo, 3,4-di-hidroxipirrolidinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, dioxanilo, [1,4]dioxepanilo, dioxolanilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, ditianilo, ditiolanilo, 2-hidroxi metilpirrolid-

dinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, 1-metil-piperidinilo, 1-metilpirrolidinilo, morfolinilo, oxatiano, oxepano, 2-oxo-azepano, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-tetra-hidropirimidinilo, 4-oxo-tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopirano, tiepano ou tiomorfolinilo.

Um heterociclil-alquilo C_0-C_4 bicíclico parcialmente saturado é por exemplo o 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, o 4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuranilo ou o 4,5,6,7-tetra-hidrobenzotiazolilo.

Um heterociclil-alquilo C_0-C_4 bicíclico insaturado é por exemplo benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, indazolilo, indolilo ou isoquinolinilo.

Um heterociclil-alquilo C_0-C_4 monocíclico insaturado é por exemplo imidazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo ou tiofenilo.

Alcenilo C_2-C_8 é por exemplo etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, butenilo secundário, butenilo terciário, ou um grupo pentenilo, hexenilo ou heptenilo.

Alcinilo C₂-C₈ é por exemplo etinilo, propinilo, butinilo, ou um grupo pentinilo, hexinilo ou heptinilo.

Um alcoxilo C₁-C₈ é por exemplo um alcoxilo C₁-C₅ tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, butoxilo secundário, butoxilo terciário ou pentoxilo, mas também pode ser um grupo hexoxilo ou heptoxilo.

Alcoxil(C₁-C₆)carbonilo é preferivelmente alcoxicarbonilo C₁-C₄ tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, butoxicarbonilo secundário ou butoxicarbonilo terciário.

Alcoxil(C₁-C₄)carbonilalquilo C₁-C₄ é por exemplo metoxicarbonilmetilo ou etoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletileto ou 2-etoxicarboniletileto, 3-metoxicarbonilpropilo ou 3-etoxicarbonilpropilo ou 4-etoxicarbonilbutilo.

Alquilo C₁-C₈ pode ter uma cadeia linear, ramificada e/ou em ponte e é por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundário, butilo terciário, ou um grupo pentilo, hexilo ou heptilo.

Alquil(C₀-C₈)carbonilo é por exemplo formilo, acetilo, propionilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo secundário ou butilcarbonilo terciário.

Carboxialquilo C₁-C₄ é por exemplo carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- ou 3-carboxipropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, ou 4-carboxibutilo, em especial carboximetilo.

Cicloalquilo C₃-C₈ é preferivelmente um cicloalquilo com 3, 5 ou 6 membros, tal como ciclopropilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo.

Halogéneo é por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo.

Não se consideram como um conjunto fechado os grupos compostos mencionados adiante; ao invés, parte destes grupos compostos pode ser substituída por outros, ou pelas definições listadas acima, ou pode estar ausente, de um modo significativo, por exemplo ao substituir definições gerais por outras mais específicas. As definições mencionadas aplicam-se no âmbito dos princípios químicos gerais, tais como, por exemplo, as valências habituais dos átomos.

R é preferivelmente deutério ou hidrogénio.

R¹ é preferivelmente arilo, muito especial e preferivelmente fenilo com um, dois ou três substituintes, ou heterociclilo, muito especial e preferível e opcionalmente benzofuranilo com um, dois ou três substituintes, benzo[b]tiofenilo, benzoimidazolilo, benzo[d]isotiazolilo,

benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo ou tiofenilo.

R² é preferivelmente alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, aril-alquilo C₀-C₄, deutério, halogéneo, ciano ou hidrogénio.

Q é preferivelmente oxigénio.

n é preferivelmente um número 0 ou 1. n é em especial preferivelmente o número 1.

m é em especial preferivelmente o número 1.

Os substituintes preferidos para arilo ou para heterociclilo são alcoxilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, nitro, óxido, trifluorometilo, trifluorometoxilo ou trimetilsilanilo. Os substituintes muito especialmente preferidos para arilo ou para heterociclilo são acetilo, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonilo, metoxilo, nitro, oxazolilo, óxido, fenilo opcionalmente substituído, tetrazolilo opcionalmente substituído, tiazolilo opcionalmente substituído ou tiofenilo opcionalmente substituído.

É de igual modo preferido que R¹ seja um substi-

tuante heterociclilo insaturado com um, dois ou três substituintes, em que os substituintes sejam preferivelmente seleccionados de entre o conjunto constituído por alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquil(C₀-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, trialquil(C₀-C₄)sililo, trifluorometoxilo e trifluorometilo.

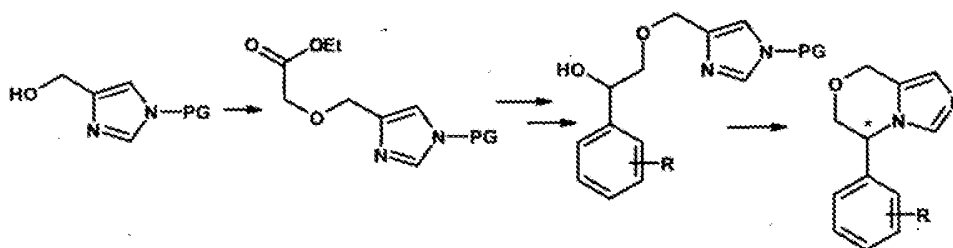
Os compostos que tenham um Segundo átomo de carbono assimétrico podem existir sob a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos, ou compostos meso. A invenção inclui todas estas formas. Podem fraccionar-se pelos métodos convencionais as misturas de diastereómeros, os racematos diastereoméricos, ou as misturas de racematos diastereoméricos, tais como por resolução de racematos, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e outras semelhantes.

A expressão "sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico" inclui sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido nítrico, o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, o ácido cítrico, o ácido fórmico, o ácido maleico, o ácido acético, o ácido succínico, o ácido tartárico, o ácido metanossulfónico, o ácido p-toluenossulfónico e outros

semelhantes. Os sais de compostos que contêm grupos formadores de sal são, em especial, sais de adição a ácidos, sais com bases, ou então, caso seja apropriado, quando estiverem presentes dois ou mais grupos formadores de sal, sais mistos ou sais internos.

Podem preparar-se os compostos com a fórmula (I) de um modo análogo ao utilizado nos processos de preparação já descritos por si próprios na literatura, o (1-H-imidazol-4-il)metanol por transformação em (1-H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de metilo seguida por uma reacção de Grignard, por uma redução subsequente (ou vice-versa) e por um fecho de anel, seguindo-se uma separação nos antípodas no que toca ao átomo de carbono marcado com um "*". (Esquema I).

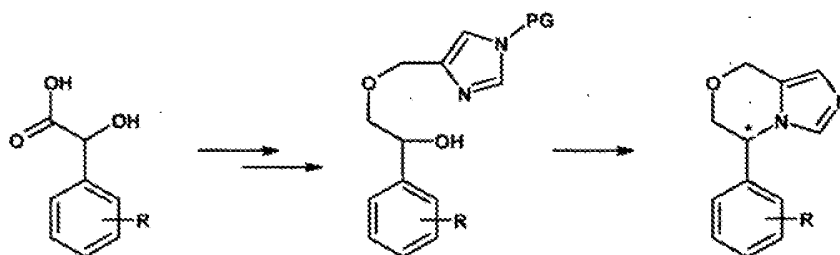
Esquema I:



Em alternativa, podem obter-se os compostos com a fórmula (I) de um modo análogo aos processos de preparação descritos por eles próprios na literatura, a partir de derivados de ácido hidroxifenilacético, por reacção com (1-H-imidazol-4-il)metanóis, seguindo-se uma redução e com um

fecho de anel subsequente, e seguindo-se a separação nos seus antípodas em relação ao átomo de carbono marcado com um "*". (Esquema II).

Esquema II:



Podem encontrar-se nos exemplos os pormenores das preparações específicas.

A separação nos antípodas é possível por métodos que são conhecidos por si próprios, quer, preferivelmente, num estado da parte inicial da síntese, por formação de um sal com um ácido opticamente activo tal como, por exemplo, ácido (+)-mandélico ou ácido (-)-mandélico, e separação dos sais diastereoméricos por cristalização fraccionada, ou, preferivelmente, num estado razoavelmente mais tardio, por derivatização com uma componente auxiliar quiral, tal como, por exemplo, cloreto de (+)-canfanilo ou de (-)-canfanilo, e por separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou por cristalização e subsequente clivagem da ligação ao auxiliar quiral. Podem analisar-se os sais diastereoméricos e os seus derivados para se determinar a configuração absoluta do composto presente, utilizando os

métodos espectroscópicos habituais, em que a espectroscopia de raios-X de cristal único representa um método especialmente apropriado.

Os sais são sobretudo os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico ou os sais não-tóxicos dos compostos com a fórmula (I). Tais sais são formados, por exemplo, pelos compostos com a fórmula (I) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxilo ou sulfo, e são, por exemplo, sais destes compostos com bases adequadas, tais como sais com metais não tóxicos derivados de metais dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metais alcalinos, em especial sais de lítio, de sódio ou de potássio, sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo sais de magnésio ou de cálcio, e também sais de zinco ou de amónio, e para além disto sais formados com aminas orgânicas, tais como monoalquilaminas, dialquilaminas ou trialquilaminas inferiores, não substituídas ou substituídas com hidroxilo, ou com bases de amónio quaternário, por exemplo metilamina, etilamina, dietilamina ou trietilamina, (2-hidroxi)alquilaminas inferiores, bis-(2-hidroxi)alquilaminas inferiores, ou tris-(2-hidroxi)alquilaminas inferiores, tais como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroxi)metilmetilamina ou 2-hidroxi-*terc*-butilamina, N,N-di-(alquilo inferior)-N-(hidroxi)alquilo inferior)amina, tais como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxi)etilamina, ou N-metil-D-glucamina, ou sais quaternários de amónio, tais como hidróxido de tetrabutilamónio. Os compostos com a fórmula (I) contendo

um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição com ácidos, com ácidos inorgânicos adequados, por exemplo, tais como os ácidos hidrohalogênicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ou com ácido sulfúrico por substituição de um ou dois prótons, com ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, com ácido ortofosfórico ou metafosfórico por exemplo, ou com ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílicos, sulfônicos ou fosfônicos orgânicos, ou com ácidos sulfâmicos substituídos em N, por exemplo com ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroxilmaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, e também aminoácidos, tais como os α -aminoácidos especificados acima, e também ácido metanossulfônico, ácido etanosulfônico, ácido 2-hidroxietanosulfônico, ácido etano-1,2-disulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, glucose 6-fosfato, ácido N-ciclohexil-sulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos ácidos, tais como o ácido ascórbico. Os compostos com a fórmula (I) contendo grupos ácidos e básicos também formam sais internos.

Também se pode levar a cabo o isolamento e a purificação utilizando sais que não são aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Também se incluem nos compostos com a fórmula (I), aqueles compostos nos quais um ou mais átomos hajam sido substituídos pelos seus isótopos estáveis, não radioactivos: por exemplo, em que um átomo de hidrogénio haja sido substituído por deutério.

Os derivados precursores dos compostos que ora se descrevem são derivados deles que se empregam na libertação *in vivo* do composto original em resultado de um processo químico ou fisiológico. Pode transformar-se um precursor no composto original, por exemplo, quando se atinge um valor fisiológico do pH ou em resultado da sua transformação enzimática. Incluem-se nos exemplos de derivados precursores possíveis os ésteres dos ácidos carboxílicos facilmente disponíveis, derivados S-acilo e O-acilo de tióis, álcoois ou fenóis, sendo o grupo acilo tal como se definiu acima. Dá-se preferência aos derivados éster úteis do ponto de vista farmacêutico que são transformados no ácido carboxílico original por solvólise num meio fisiológico, tal como, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alcenílicos inferiores, ésteres benzílicos, ésteres alquílicos inferiores com um ou dois substituintes, tais como ésteres alquílicos inferiores com substituintes ω -(amino, monoalquilamino ou dialquilamino, carboxilo, alcoxicar-

bonilo inferior) ou tais como ésteres alquílicos inferiores tais como de α -(alcanoíloxil, alcoxicarbonil ou dialquilaminocarbonil)alquilo; utilizam-se convencionalmente os ésteres de pivaloíloximetilo e ésteres semelhantes, a título de derivados deste tipo.

Atenta a relação de proximidade entre um composto livre, um derivado precursor e um composto salino, também se inclui num composto definido para esta invenção o seu derivado precursor bem como uma forma salina, na medida em que isto seja possível e adequado.

Os estrogénios de ocorrência natural 17β -estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3) são esteróides em C_{18} derivados do colesterol. Depois de se ligar aos receptores de lipoproteína, o colesterol é retomado pelas células esteroidogénicas, armazenado e movidos para os locais da síntese de esteróides. A aromatização do anel A no esqueleto dos esteróides é o último passo na formação do estrogénio. Este reacção é catalisada pelo complexo de enzimas mono-oxigenase e aromatase do citocroma P450 (Cyp19) que está presente no retículo endoplásmico liso e que funciona como uma desmetilase. Em três reacções consecutivas de hidroxilação, a estrona e o estradiol são formados a partir dos seus precursores obrigatórios, respectivamente a androstenodiona e a testosterona.

As fontes primárias de estradiol na mulher são as paredes e as células granulosas dos ovários bem como os

derivados luteinizados destas células. De acordo com a teoria "das duas células" da síntese de estrogénios, as células parietais segregam (*theca*) segregam androgénios que difundem para as células granulosas para sofrerem aromatização a estrogénios. Existem, no entanto, dados que mostram que ambos os tipos de células estão habilitadas para formar tanto androgénios e estrogénios. A estrona e o estriol são formados no fígado sobretudo a partir de estradiol. Também se detectou actividade de aromatase no músculo, na gordura, no tecido nervoso e nas células de Leydig dos testículos. O grau de síntese de estrogénio nos tecidos extragonadais aumenta em função da idade e da massa corporal.

No soro, o estradiol liga-se reversivelmente a globulina que de liga a hormonas sexuais, uma β -globulina, e com uma menor afinidade, à albumina; cerca de 2-3 por cento permanece não ligado. Os estrogénios são metabolizados por sulfatação ou por glucuronidação, e os conjugados são excretados pela bÍlis ou pela urina. Por hidrólise destes conjugados por parte da flora intestinal e por uma reabsorção subsequente dos estrogénios obtém-se uma circulação enterohepática.

Os estrogénios estimulam o crescimento, o caudal sanguíneo e a retenção de água nos órgãos sexuais e também estão envolvidos na origem do cancro da mama e dos tumores endometriais. No fígado, os estrogénios aumentam a expressão dos receptores de lipoproteína que resulta numa

diminuição das concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade no soro. Os estrogénios também aumentam o potencial para a coagulação ao estimularem a produção de factores de coagulação no fígado. Nos ossos, tanto os osteoclastos como os osteoblastos são alvos directos dos estrogénios, mas globalmente os estrogénios são classificados como agentes anti resorção.

No tecido mamário, os estrogénios estimulam o crescimento e a diferenciação do epitélio dos ductos, induzem a actividade mitótica das células cilíndricas dos ductos e estimulam o crescimento do tecido conjuntivo. Os estrogénios estimulam o crescimento das células do cancro da mama. Nas mulheres após a menopausa com cancro da mama, a concentração de estradiol no tumor é elevada, provocada pela aromatização *in situ*, apesar da presença de pequenas concentrações de estradiol no soro.

Os compostos descritos na invenção presente têm propriedades farmacológicas úteis uma vez que inibem selectivamente o enzima aromatase (Cyp19) em mamíferos, incluindo seres humanos. Em consequência, é inibida a transformação metabólica de androgénios em estrogénios. Os compostos são portanto adequados, por exemplo, para o tratamento de doenças dependentes do estrogénio, incluindo o cancro da mama dependente do estrogénio, em especial nas mulheres após a menopausa. Eles também são úteis, por exemplo, no tratamento de ginecomastia, isto é do desenvolvimento dos peitos nos homens, uma vez que a

aromatização dos esteróides pode ser inibida pelos compostos descritos.

Estes efeitos podem ser demonstrados em testes de avaliação *in vitro* utilizando sistemas isentos de células e sistemas celulares. A inibição *in vitro* da actividade da aromatase por parte dos compostos da invenção presente pode ser demonstrada utilizando um estojo comercial de inibição do enzima Cyp19. O estojo com elevado caudal de inibição Cyp19/Metoxi-4-trifluorometil-coumarina (MFC) (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA), por exemplo, foi concebido para despistar inibidores potenciais da actividade catalítica de Cyp19, num formato de placas de 96 poços. O estojo inclui enzima Cyp 19 recombinante humano sob a forma de supersomas, um substrato fluorescente de P450, um sistema de regenerar NADPH, um tampão reaccional e um reagente de paragem. MFC, o substrato fluorogénico, é rapidamente transformado pelos supersomas com Cyp19 no produto altamente fluorescente, 7-hidroxi-4-trifluorometil-coumarina (7-HFC). Leva-se a cabo a determinação na presença de diversas concentrações dos compostos inibidores, na gama de entre 0,2 nanomolar e 20 milimolar, de acordo com as instruções do fabricante.

Gera-se a curva de inibição ajustando uma função logística com 4 parâmetros aos dados experimentais provenientes das amostras, recorrendo à metodologia dos mínimos quadrados. A função descreve-se como se segue:

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

em que:

a = valores mínimos dos dados

b = coeficiente angular

c = IC₅₀

d = valores máximos dos dados

x = concentrações do inibidor

Os compostos descritos na invenção presente mostram propriedades inibidoras de Cyp19 a concentrações mínimas de entre 10⁻³ e 10⁻¹⁰ mol/L.

Exemplo de inibição do CYP19:

Exemplo número	Valor de IC ₅₀ [nM]
1	4,8
antípoda de 1	8346,3

Também se podem demonstrar as propriedades inibidoras de Cyp19 dos compostos descritos na invenção presente num ensaio com células. A linha de células de carcinoma humano das supra-renais NCI-H295R tem sido caracterizada em pormenor na literatura mostrando-se que expressa a maior parte dos enzimas chave necessários para a génese dos esteróides. Nestes se incluem o Cyp11A (clivagem da cadeia lateral do colesterol), o Cyp11 B1 (11β-hidro-xilase de esteróides), o Cyp11 B2 (aldosterona sintetase),

Cyp17 (17 α -hidroxilase e/ou 17,20 liase de esteróides), Cyp19 (aromatase), Cyp21 B2 (21-hidroxilase de esteróides) e 3 β -HSD (hidroxiesteróide desidrogenase). As células têm as características fisiológicas de células de supra-renais de fetos humanos, zonalmente não diferenciadas, com a capacidade de produzir as hormonas esteróides de cada uma das três zonas fenotipicamente distintas que se encontram no córtex supra-renal do adulto.

Cultivam-se as células NCI-H295R (da American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) em meio Eagle'Ham F-12 modificado da Dulbecco, (DME/F12) que está suplementado com soro Ultrosor SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, France) e também com insulina, transferrina, selenit[™] (I-T-S, da Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) e antibióticos em frascos de cultura de células de 75 cm², a uma temperatura de 37⁰C sob uma atmosfera humidificada com 95 % de ar/5 % de CO₂. Em seguida transferem-se a células para uma placa com 24 poços e semeiam-se em presença de meio DME/F12 com suplemento de 01 % de albumina de soro de bovino em vez do soro Ultrosor SF. Inicia-se a experiência incubando as células durante 72 horas em meio DME/F12 com um suplemento de albumina de soro de bovino a 0,1 % e compostos em teste na presença ou na ausência de agentes estimuladores da células. Adiciona-se o composto em teste numa gama de concentrações de entre 0,2 nanomolar e 20 milimolar. A título de agentes estimuladores das células, utilizam-se angiotensina-II (a uma concentração de 10 ou 100 nanomoles/Litro), iões potássio (16

milimolar), forskolina (10 micromolar) ou uma combinação de dois agentes. Pode avaliar-se quantitativamente a secreção celular de estrona, estradiol, di-hidroepiandrosterona, aldosterona, corticosterona e/ou Cortisol para o meio de cultura das células utilizando imunoensaios comercialmente disponíveis e anticorpos monoclonais específicos, de acordo com as instruções do fabricante. O grau de secreção de um esteróide selectivo é utilizado como medida da actividade enzimática, ou respectivamente da inibição do enzima, quer na presença quer na ausência de um composto em teste. A actividade inibidora de um enzima de uma forma dependente da dose de um composto, encontra-se reflectida numa curva de inibição que é caracterizada por um valor de IC_{50} .

Gera-se a curva de inibição ajustando uma função logística com 4 parâmetros aos dados experimentais provenientes das amostras, recorrendo à metodologia dos mínimos quadrados. A função descreve-se como se segue:

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

em que:

a = valores mínimos dos dados

b = coeficiente angular

c = IC_{50}

d = valores máximos dos dados

x = concentrações do inibidor

Os compostos descritos na invenção presente mostram propriedades inibidoras de Cyp19 a concentrações mínimas de entre 10^{-3} e 10^{-10} mol/L.

Os efeitos de inibição de aromatase dos compostos descritos também podem ser demonstrados *in vivo* utilizando de forma vantajosa modelos animais em mamíferos tais como, por exemplo, cobaias, murganhos, ratos, gatos, cães, ou macaco.

A inibição da actividade da aromatase *in vivo* mediada por compostos pode ser testada monitorizando as alterações do teor de esteróides no plasma, tal como se descreve no protocolo que se segue: injectam-se ratos fêmea em ciclo estrogénico por via subcutânea, 5 vezes em dias alternados, com 100 IU de gonadotropina de soro de égua prenha (PMSG, Sigma) em 0,1 mL de soro salino estéril. Vinte e quatro horas após a última injeção, tratam-se os animais por via oral com composto em teste, a doses de entre 0,01 e 10 mg/kg. Vinte e quatro horas após o tratamento, os animais foram submetidos a sangria terminal. Armazena-se o plasma heparinizado a -20°C até à sua análise. Determinam-se os teores plasmáticos de esteróides (17 β -estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona, aldosterona e corticosterona) utilizando estojos comerciais de radioimunoensaio, de acordo com as instruções do fabricante. É necessária uma purificação e um passo de concentração para se medir o teor de testosterona no plasma nos ratos fêmea: adicionam-se quatro volumes de

éter dietílico às amostras, mistura-se por inversão suave dos tubos ao longo de 15 minutos e depois centrifuga-se durante 5 minutos a 2.000 rpm. Congela-se a fase aquosa sobre gelo seco e recupera-se a fase orgânica evaporando-se à secura em corrente de azoto. Reconstitui-se o extracto seco com tampão do ensaio.

A inibição da actividade da aromatase *in vivo* mediada por compostos pode ser testada monitorizando o conteúdo de estrogénio nos ovários como se segue: injecta-se por via subcutânea, em ratos com vinte e um dias de idade, 10 IU de gonadotropina de soro de égua prenha (PMSG, Sigma). Dois dias depois, injecta-se por via subcutânea nos mesmos ratos 30 IU de gonadotropina coriónica humana (hCG, Sigma). No dia seguinte ao do tratamento com a hCG, injecta-se nos mesmos ratos por via subcutânea, quer propilenoglicol (0,2 mL), quer uma de entre diversas doses de composto em teste. Uma hora depois, tratam-se todos os ratos com 2,25 mg de 4-androsteno-3,17-diona em 0,1 mL de óleo, por via subcutânea. Quatro horas depois da injeção da androstenodiona, sacrificam-se os ratos e removem-se os seus ovários libertando-os dos tecidos aderentes, armazenando-se aos pares a -50°C . Para se determinar o conteúdo total em estrogénio nos ovários, adiciona-se 1,5 mL de tampão aquoso de fosfato de potássio 0,05 M (pH 7,4) e 0,2 mL de solução aquosa 0,1 N de NaOH aos tecidos, que em seguida se homogeneízam. Extrai-se o homogeneizado com 15 mL de éter dietílico, e testam-se por radioensaio alíquotas de 5 mL com um anti-soro que apresenta uma

actividade cruzada de 100 % com a estrona, o estradiol e o estriol. Expressam-se os resultados sob a forma de ng de estrogénio/par de ovários.

Pode demonstrar-se *in vivo* a actividade anti-tumoral, em especial em tumores dependentes de estrogénio, por exemplo em tumores mamários induzidos por dimetilbenzotraceno (DMBA) em ratos fêmea Sprague-Dawley (veja-se Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **160**, 296-301, 1979). Os compostos da invenção provocam a regressão dos tumores existentes e suprimem o aparecimento de novos tumores, a doses diárias de entre cerca de 1 e cerca de 20 mg/kg por via oral, ou menos.

Para obter os efeitos pretendidos num paciente que se vai tratar, podem administrar-se os compostos da invenção presente por via oral ou entérica, tal como, por exemplo, endovenosa, intraperitoneal, intramuscular, retal, subcutânea, ou então por injeção directa da substância activa localmente, nos tecidos ou nos tumores. Inclui-se no significado do termo paciente, espécies de sangue quente e mamíferos tais como, por exemplo, humanos, primatas, bovinos, cães, gatos, cavalos, ovinos, murganhos, ratos e porcos. Podem administrar-se os compostos sob a forma de um produto farmacêutico ou eles podem ser incorporados num dispositivo de administração que assegure a libertação prolongada do composto. A quantidade de composto que se administra pode variar ao longo de uma gama larga e pode representar todas as doses eficazes. Consoante

o paciente que se trata ou o estado que se vai tratar, bem como o modo de administração, a dose da substância eficaz em cada dia pode ser de entre cerca de 0,005 e 50 miligramas por quilograma de massa corporal, mas será preferivelmente de entre cerca de 0,05 e 5 miligramas por quilograma de massa corporal, ao dia.

Para administração por via oral, podem formular-se os compostos sob formas farmacêuticas sólidas ou líquidas, tais como, por exemplo, cápsulas, pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, soluções, suspensões ou emulsões. A dose de uma forma farmacêutica sólida pode ser uma cápsula de gelatina dura habitual que pode conter como enchimento os ingredientes activos e os excipientes tais como lubrificantes e cargas, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Outra forma de administração pode ser representada fazendo comprimidos da substância activa da invenção presente. O fabrico de comprimidos pode recorrer a excipientes convencionais para comprimidos, tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com aglomerante proveniente de goma-arábica, amido de milho ou gelatina, desintegrantes tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona com ligações cruzadas (PVPP) e lubrificantes tais como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

São exemplos de excipientes adequados para as cápsulas de gelatina moles os óleos vegetais, as ceras, as gorduras, os polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

Incluem-se nos exemplos dos excipientes adequados para se produzirem soluções e xaropes, a água, os polióis, a sacarose, o açúcar invertido, a glucose, etc.

Para administração por via rectal, podem formular-se os compostos em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, supositórios. São exemplos dos excipientes adequados para supositórios os óleos naturais ou endurecidos, as ceras, as gorduras, os polióis semi-líquidos ou sólidos, etc.

Para administração por via parentérica, podem formular-se os compostos sob a forma de uma dosagem injectável do ingrediente activo, num líquido ou numa suspensão. As preparações contêm habitualmente um solvente estéril fisiologicamente tolerado, que pode incluir uma emulsão de água em óleo, com ou sem um tensioactivo, e outros excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Os óleos que se podem utilizar para este tipo de preparações são as parafinas e os triacilgliceróis com origem vegetal, animal ou sintética, tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. As soluções injectáveis incluem em geral veículos líquidos tais como, preferivelmente, água, soro salino, soluções de dextrose ou de açúcares relacionados e glicóis tais como o propilenoglicol ou o polietilenoglicol.

As substâncias podem ser administradas sob a

forma de sistemas de pachos transdérmicos, injeções de quantidades depósito, ou implantes, caso a formulação torne possível a libertação prolongada do ingrediente activo. Pode comprimir-se a substância activa sob a forma de grânulos ou de cilindros finos, e administrar-se por via subcutânea ou intramuscular a título de injeção para depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos podem além disto conter conservantes, solubilizantes, substâncias para aumentar a viscosidade, estabilizadores, agentes molhantes, emulsio-nantes, edulcorantes, corantes, agentes aromatizantes, sais para alterar a tensão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles também podem conter outras substâncias com funções terapêuticas.

A invenção presente proporciona além disto a utilização dos compostos com a fórmula (I) e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para o tratamento ou a prevenção de uma doença ou de estados que respondam à inibição da aromatase, em especial uma doença proliferativa tal como o cancro da mama ou um cancro semelhante sensível a tecidos moles endócrinos, de preferência a condições dependentes de estrogénio tal como a ginecomastia, os tumores mamários e do endométrio, a endometriose e o trabalho de parto prematuro. Os compostos também são úteis para o tratamento ou a prevenção de cancro da mama localmente avançado ou metastásico em mulheres após a menopausa, positivas a receptores hormonais ou de situação desconhecida.

Os compostos com a fórmula (I) e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico também podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes que tenham actividades anti-neoplásicas, tal como actividade anti-estrogénica, tal como descrito por exemplo para o exemestano, o toremifene, o fulvestrant, o tamoxifene; tal como actividade contra a resorção óssea tal como descrito por exemplo para o pamidronato, o ácido zoledrónico, tal como actividade alquilante, tal como descrito para o bussulfano, o temozolomido, o melfalano, o clorambucil, a mecloretalamina, tal como actividade intercalante de base nucleotídica, tal como descrito por exemplo para a adriamicina, a daunorrubicina, a dactinomcina, a doxorubicina, a epirubicina, a idarrubicina; tal como actividade anti-metabolito tal como descrito por exemplo para a citarabina, a fludarabina, a cladribina, a mercaptopurina, a tioguanina, a capecitabina; tal como actividade anti-androgénica tal como descrita por exemplo para o abarelix, a bicalutamida; tal como actividade androgénica, tal como descrita por exemplo para a nilutamida, a metiltestosterona; tal como actividade de libertação hormonal de gonadotropina, tal como descrita por exemplo para o leuprolido, a triptorelina, a goserelina; tal como actividade progestogénica tal como descrita por exemplo para a medroxiprogesterona, tal como actividade de análogo de nucleósido, tal como descrita por exemplo para a gemcitabina; tal como actividade de inibição da topoisomerase I, tal como descrita por exemplo para o topotecano, o

irinotecano; tal como actividade de inibição da quinase, tal como descrita por exemplo para o imatinibe; tal como actividade de inibição do factor de crescimento, tal como descrita por exemplo para o gefitinibe, o trastuzumabe; tal como actividade de hormona de crescimento, tal como descrita por exemplo para a epoetina alfa, a sargramostima, a filgastrima, a pegfilgastrima, a oprelvequina, o interferão alfa 2b; tal como actividades anti-tumorais miscelâneas tais como as descritas por exemplo para o pemetrexede, a dacarbazina, a procarbazona, a oxaliplatina, a asparaginase, a pegaspargase, a altetamina, o gemtuzumabe, a vinorelbina, a mitoxantrona, a denileucina, o rituximabe, a alitretinoína, o trióxido de arsénio, o bortezomibe, a tretinoína, o docetaxel; tal como actividade antiemética, tal como a descrita por exemplo para o dolasetron, o palonosetron, o aprepitante, o ganisetron, o dronabinol, o odansetron.

Os compostos descritos na invenção presente podem ser utilizados como se segue: - A título de combinações terapêuticas sob a forma de uma preparação ou num estojo constituídos pelas componentes individuais, incluindo um dos compostos descritos neste documento com a fórmula (I) e os seus sais utilizáveis do ponto de vista farmacêutico, e pelo menos um remédio com actividade anti-neoplásica que possa ser administrado, quer em simultâneo, quer sequencialmente. A preparação ou o estojo podem conter instruções para utilização.

A dose pode variar adentro de limites alargados e tem evidentemente que ser adaptada às circunstâncias individuais para cada caso. Em geral, para administração por via oral, uma dose diária de entre cerca de 0,3 mg e cerca de 3 g, preferivelmente entre cerca de 1 mg e cerca de 1 g, por exemplo cerca de 10 mg, por adulto (70 kg), preferivelmente repartida em 1-3 doses individuais que podem, por exemplo, ser de igual dimensão, pode ser adequada, embora o limite superior que se especificou também possa ser excedido caso isto se assevere apropriado; tipicamente, as crianças deverão receber uma dose menor de acordo com a sua idade e a sua massa corporal.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes ilustram a invenção presente. Todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius, as pressões em mbar. A não ser quando se mencionar algo em contrário, as reacções ocorrem à temperatura ambiente. A abreviatura " $R_f = xx(A)$ " significa por exemplo que o valor de R_f é determinado num sistema solvente A apresentando o valor xx. A proporção de solventes uns em relação aos outros é sempre mencionada em fracções em volume. Os nomes químicos dos produtos finais obtidos e dos intermediários foram gerados recorrendo ao programa AutoNom 2000 (*Automatic Nomenclature*).

Os gradientes em HPLC sobre a coluna Hypersil BDS C-18 (5 μ m): 4 x 125 mm foram:

(I) De 90 % de água*/10 % de acetonitrilo* a 0 % de água*/100 % de acetonitrilo* ao longo de 5 minutos + 2,5 minutos (a 1,5 ml/minuto)

(II) De 99 % de água*/1 % de acetonitrilo* a 0 % de água*/100 % de acetonitrilo* ao longo de 10 minutos + 2 minutos (a 1,5 mL/minuto).

Os gradientes de HPLC para a coluna Synergi 4 μ m POLAR-RP 80A, 4,60 x 100 mm foram:

(III) De 90 % de água*/10 % de acetonitrilo* a 0 % de água*/100 % de acetonitrilo* ao longo de 5 minutos + 2,5 minutos (a 1,5 mL/minuto).

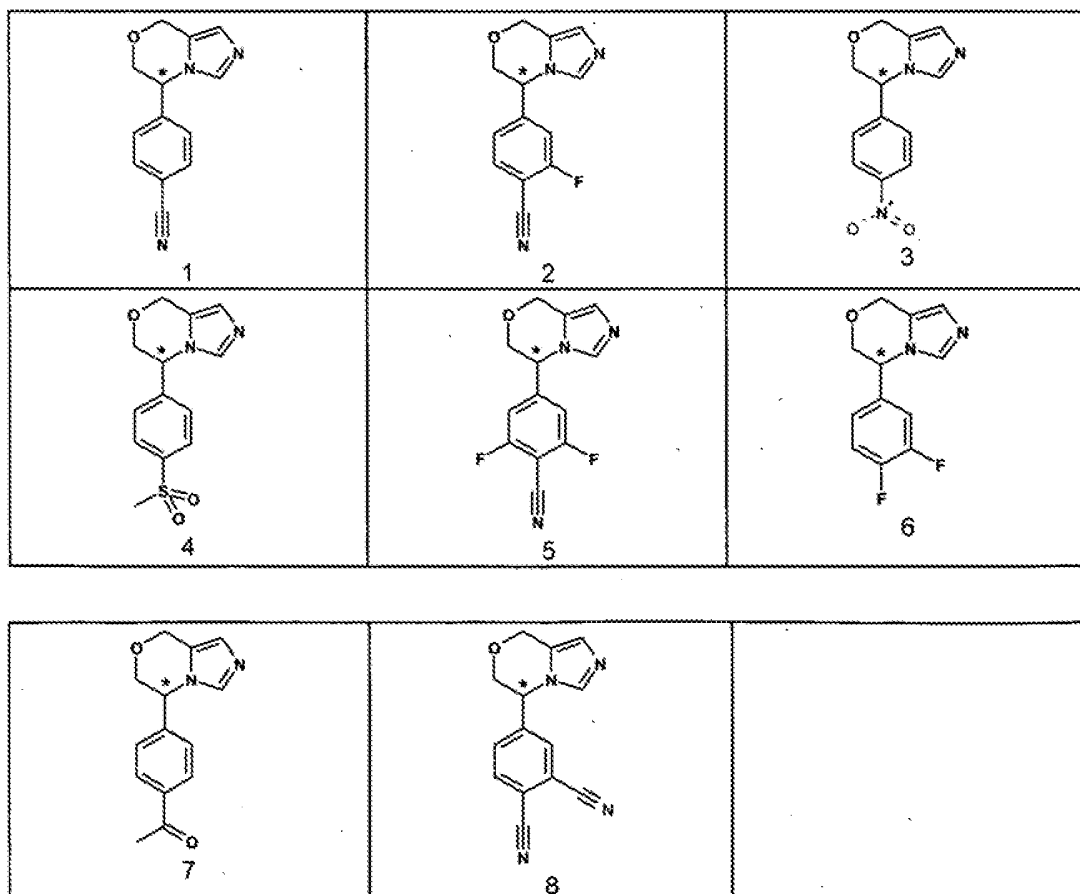
* contém 0,1 % de ácido trifluoroacético

As abreviaturas utilizadas são as que se seguem:

R_f razão entre a distância a que uma substância migrou e a distância que o eluente percorreu, desde o ponto de início, em cromatografia em camada fina

R_t período de retenção de uma substância no HPLC (em minutos)

p.f. ponto de fusão (temperatura)



Exemplo 1

4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrilo

Mistura-se uma solução de 1,00 mmol de metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etilo em 5 mL de N,N-dimetilformamida, com 2,50 mmol de carbonato de césio, e aquece-se a 80°C durante 6 horas. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, dilui-se com água e extrai-se com acetato de etilo (2 x). Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre

sulfato de sódio e evapora-se. Obtém-se o composto em título a partir do resíduo, sob a forma de cristais amarelados, por cromatografia rápida (SiO₂ 60F). R_f = 0,61 (diclorometano-metanol-amónia a 25 % a 200:10:1); R_t = 3,54 (gradiente II).

Preparam-se as matérias-primas como se segue:

a) metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-trityl-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etilo

Adicionam-se 4 mmol de trietilamina e 2,00 mmol de cloreto de metanossulfonilo a uma solução de 1,00 mmol de 4-[1-hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo em 10 mL de diclorometano a 0°C. Agita-se a mistura reaccional a 0°C durante 1 hora, dilui-se com diclorometano, lava-se com HCl 1 N, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Utiliza-se o composto em título em bruto no passo seguinte, sem qualquer purificação adicional. R_f = 0,43 (diclorometano-metanol a 95:5); R_t = 4,46 (gradiente I).

b1) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo

Adiciona-se em porções borohidreto de sódio a uma solução de 1 mmol de 4-[2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetil]benzonitrilo em 12 mL de etanol, a 0°C. Agita-se a solução reaccional à temperatura ambiente durante 12 horas, depois verte-se sobre água gelada e agita-se durante

15 minutos. Ajusta-se o pH da mistura a 5 adicionando ácido acético glacial e extrai-se com éter metil-terc-butílico (2 x). Lava-se o conjunto das fases orgânicas com água e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Identifica-se o composto em título a partir dos resíduos com base no R_f por cromatografia rápida (SiO_2 60F).

c1) 4-[2-(1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetil]benzonnitrilo

Arrefece-se uma solução de 14 mmol de 4-iodobenzonnitrilo [3058-39-7] em 20 mL de tetra-hidrofurano a -30°C , e adiciona-se 14,80 mmol de cloreto de i-propil-magnésio (2M em tetra-hidrofurano).

Agita-se a mistura a -30°C durante 60 minutos e adiciona-se uma solução, previamente arrefecida a -30°C , de 10,0 mmol de N-metoxi-N-metil-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetamida em 30 mL de tetra-hidrofurano. Agita-se a mistura a -30°C durante 30 minutos, e depois aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e termina-se adicionando uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Separam-se as fases, e extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 x). Lava-se o conjunto das fases orgânicas com salmoura, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se. Identifica-se o composto em título a partir do resíduo, com base no valor de R_f por cromatografia rápida (SiO_2 60F).

d1) N-Metoxi-N-metil-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetamida

Mistura-se uma solução de 4,03 mmol de ácido (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acético e 4,44 mmol de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina em 100 mL de diclorometano com 20,2 mmol de trietilamina e com 4,44 mmol de anidrido cíclico do ácido propanofosfónico [68957-94-8] (a 50 % em acetato de etilo). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas e dilui-se com diclorometano. Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com HCl 1 M e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. A partir do resíduo, obtém-se o composto em título sob a forma de um sólido amarelado claro, por cromatografia rápida (SiO₂ 60F). R_f = 0,45 (diclorometano-metanol a 95:5); R_t = 4,11 (gradiente I).

e1) Ácido (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acético

Agita-se ao refluxo uma mistura de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de etilo em 16 mL de tetra-hidrofurano e 16 mL de NaOH 2 N, durante 18 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e separa-se o tetra-hidrofurano por destilação. Adicionam-se 20 mL de HCl 2 N ao resíduo aquoso, e dilui-se a suspensão resultante com éter metil-*terc*-butílico. Separa-se o sólido por filtração e lava-se o bolo de filtração com água e com éter metil-

terc-butílico, e seca-se. Obtém-se o composto em título sob a forma de um sólido amarelado. $R_f = 0,02$ (acetato de etilo-heptano a 2:1); $R_t = 3,86$ (gradiente I).

f) (1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)acetato de etilo

Adiciona-se em porções 58,0 mmol de hidreto de sódio (dispersão a 60 % em parafina) a uma solução de 30,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] em 300 mL de N,N-dimetil-formamida, a 20°C. Agita-se a mistura a 20°C durante 1,5 horas. Adicionam-se-lhe 50,0 mmol de bromo-acetato de etilo [105-36-2] e 6,00 mmol de iodeto de potássio, e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Adiciona-se mais 58,0 mmol de hidreto de sódio e 50 mmol de bromoacetato de etilo e volta a agitar-se a mistura durante mais 16 horas. Verte-se a mistura reaccional sobre água e extrai-se com éter metil-*terc*-butílico (2 x). Lava-se o conjunto das fases orgânicas com água e com salmoura, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se. Obtém-se o composto em título sob a forma de um óleo castanho, a partir do resíduo, por cromatografia rápida (SiO₂ 60F). $R_f = 0,20$ (acetato de etilo-heptano a 2:1), $R_t = 4,32$ (gradiente I).

Sínteses alternativas para 4-[1-hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo:

b2) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo

Adiciona-se 1,5 mmol de fluoreto de tetrabutílamónio (solução 1 M em tetra-hidrofurano) a uma solução de 1 mmol de 4-[1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo em 5 mL de tetra-hidrofurano, e agita-se a solução à temperatura ambiente durante 1 hora. Dilui-se então a solução reaccional com água e extrai-se com éter metil-*terc*-butílico (2 x). Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio e evapora-se. Identifica-se o composto em título a partir do resíduo, com base no seu valor de R_f aquando de uma cromatografia rápida (SiO_2 60F).

c2) 4-[1-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)etil]benzonitrilo

Adiciona-se uma solução de 1,27 mmol de tetracloreto de titânio em 1,5 mL de diclorometano a uma solução de 2,61 mmol de trifluorometanossulfonato de trimetilsililo em 1 mL de diclorometano a 0°C. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas e depois arrefece-se até 0°C. Adiciona-se-lhe uma solução de 0,83 mmol de (*terc*-butildimetilsililoxi)(4-cianofenil)acetato de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetilo e 4,17 mmol de trietilsilano em 2 mL de diclorometano, e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas. Verte-se a mistura reaccional sobre água gelada e extrai-se com acetato de etilo

(2 x). Lava-se o conjunto das fases orgânicas com água e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Identifica-se o composto em título a partir do resíduo, com base no R_f , por cromatografia rápida (SiO_2 60F).

d2) (*terc*-Butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)-acetato de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetilo

Adicionam-se 5,0 mmol de trietilamina e 1,0 mmol de anidrido cíclico de ácido propanofosfórico [68957-94-8] (a 50 % em acetato de etilo) a uma solução de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] e 1,0 mmol de ácido (*terc*-butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)acético em 20 mL de diclorometano. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas e dilui-se com diclorometano. Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com HCl 1 M e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Identifica-se o composto em título, a partir do resíduo, com base no valor de R_f , por cromatografia rápida (SiO_2 60F).

e2) Ácido *terc*-butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)acético

Adiciona-se a uma mistura de 1,0 mmol de (*terc*-butildimetilsilaniloxi)(4-cianofenil)acetato de metilo [435344-67-5] em 12 mL de tetra-hidrofurano, 12 mL de metanol e 12 ml de água, e mistura-se com 4 mmol de hidróxido de lítio agitando-se em seguida a 0°C durante 2

horas. Adiciona-se à mistura reaccional 20 mL de HCl 2 N, e extrai-se com éter metil-*terc*-butílico (3 x). lava-se sucessivamente o conjunto das fases orgânicas com água e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se, e identifica-se o composto em título em bruto com base no seu valor de R_f . Utiliza-se o composto em título em bruto no passo seguinte, sem qualquer purificação adicional.

b3) 4-[1-Hidroxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilme-toxi)etil]benzonitrilo

Adicionam-se 20,0 mmol de hidreto de sódio (dispersão a 60 % em parafina) a uma solução de 20,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-02] em 120 mL de N,N-dimetilformamida absoluta, sob árgon. Aquece-se a mistura a 100°C durante 1 hora e depois arrefece-se a 40°C. Adiciona-se-lhe gota a gota uma solução de 20,0 mmol de 4-oxiranilbenzonitrilo [52695-39-3] em 10 mL de N,N-dimetilformamida absoluta, a 35-40°C, e agita-se a mistura reaccional durante mais 15 minutos a 40°C. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, verte-se sobre água gelada e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se o conjunto das fases orgânicas com água e com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Obtém-se o composto em título sob a forma de um sólido branco, a partir do resíduo, por cromatografia rápida (SiO_2 60F). $R_f = 0,29$ (diclorometano-metanol a 95:5); $R_t = 4,26$ (gradiente I).

Fracciona-se o composto racémico nos seus enantiómeros por HPLC quiral preparativa, para se obter o composto em título. Isola-se o composto em título sob a forma do enantiómero que elui em segundo lugar. $R_t^* = 13,55$ minutos.

* Método de HPLC:

Coluna: CHIRALPAK(R) AD 250 x 50 mm, 20 μ m

Fase móvel: CO₂/metanol a 80:20

Caudal: 240 mL/minuto

Detecção: no UV, a 250 nm

Temperatura: 25°C

Pressão: 150 bar

Preparam-se os seguintes compostos por analogia com o processo descrito no exemplo 1:

2 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo a partir de 2-fluoro-4-iodobenzonitrilo [137553-42-5].

3 5-(4-Nitrofenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina a partir de 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6].

4 5-(4-Metanossulfonilfenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina a partir de 1-iodo-4-metanossulfonilbenzeno [64984-08-3].

5 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-2,6-difluorobenzonitrilo a partir de 2,6-difluoro-4-iodobenzonitrilo [14743-50-3].

6 5-(3,4-Difluorofenil)-5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina a partir de 2-(3,4-difluorofenil)oxirano [11 1991-13-0]. $R_f = 0,31$ (diclorometano-metanol a 95:5); $R_t = 4,20$ (gradiente II).

8 4-(5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)-ftalonitrilo a partir de 4-iodo-ftalonitrilo [69518-17-8].

Exemplo 7

1-[4-5,6-Di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)fenil]etanona

Adicionam-se 0,47 mmol de solução de brometo de metilmagnésio (3 M em éter dietílico) a uma suspensão de 0,47 mmol de 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrilo (Exemplo 1) em 5 mL de tolueno absoluto. Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 16 horas, arrefece-se e mistura-se com solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio. Extrai-se a mistura com acetato de etilo-diclorometano a 4:1, e lava-se o conjunto das fases aquosas com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Obtém-se o composto em título sob a forma de um

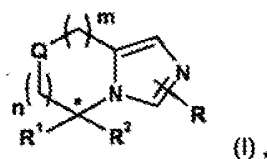
sólido esbranquiçado, a partir do resíduo, por cromatografia rápida (SiO_2 60F). $R_f = 0,34$ (diclorometano-metanol a 95:5); $R_t = 3,54$ (gradiente II).

Fracciona-se o composto racémico nos seus enantiómeros por HPLC quiral preparativa, para se obter o composto em título.

Lisboa, 5 de Maio de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula geral



em que

R seja deutério, halogéneo ou hidrogénio;

R¹ seja aril-alquilo C₀-C₄ ou heterociclil-alquilo C₀-C₄, grupos estes que podem ser substituídos com 1-4 grupos alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil(C₁-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, tri-fluorometoxilo ou trifluorometilo;

R² seja

a) deutério, halogéneo, hidroxilo, ciano ou hidrogénio; ou

b) alcenilo C₂-C₈, alcinilo C₂-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₄)carbonil-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₈, alquil(C₀-C₄)carbonilo, aril-alquilo C₁-C₄,

carboxialquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ ou heterociclilo C₀-C₄, grupos estes que podem ser substituídos com 1-4 grupos alcoxilo C₁-C₈, alcoxil(C₁-C₈)carbonilo, alquilo C₁-C₈, alquil-(C₀-C₈)carbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilo opcionalmente substituído, aril-alcoxil(C₀-C₄)carbonilo, ciano, halogéneo, heterociclilo opcionalmente substituído, hidroxilo, nitro, óxido, oxo, tri-alquil(C₁-C₄)sililo, trifluorometoxilo ou trifluorometilo;

Q seja oxigénio ou enxofre;

m seja um número 0, 1 ou 2;

n seja um número 0, 1 ou 2; e

* designe um átomo de carbono assimétrico; e

em que m e n não sejam simultaneamente nulos;

ou um seu sal, preferivelmente um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, composto este que exhiba uma actividade de inibidor de aromatase pelo menos 10 vezes superior, mais preferivelmente 20 vezes superior, ou ainda mais preferivelmente 40 vezes superior, do que o composto com a fórmula (I) mas com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico assinalado com "*".

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que R seja deutério ou hidrogénio.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a 2, em que R¹ seja fenilo substituído opcionalmente com um, dois ou três substituintes ou seja benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzo-imidazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo ou tiofenilo, substituídos opcionalmente com um, dois ou três substituintes.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R² seja alcoxilo C₁-C₈, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, aril-alquilo C₀-C₄, deutério, halogéneo, ciano ou hidrogénio.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 to 4, em que Q seja oxigénio.

6. A utilização de um composto com a fórmula geral (I) ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para o fabrico de um medicamento.

7. A utilização de um composto com a fórmula geral (I) ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para se produzir um medicamento para seres humanos,

destinado à prevenção, a atrasar a progressão de, ou ao tratamento de uma doença ou um estado que responda à inibição da aromatase, em especial uma doença proliferativa.

8. Um produto farmacêutico que inclua um composto com a fórmula geral (I) ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 5, e excipientes convencionais.

Lisboa, 5 de Maio de 2010