República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710596-7 A2**

BRPI0710596A2

(22) Data de Depósito: 12/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)

(51) Int.Cl.:
C07D 498/04 2006.01
C07D 513/04 2006.01
A61K 31/5383 2006.01
A61K 31/542 2006.01
A61P 9/00 2006.01
A61P 3/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DE AROMATASE**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2006 CH 00617/06

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

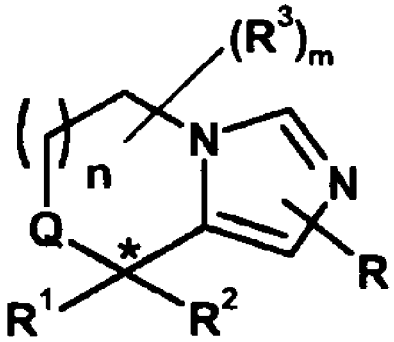
(72) Inventor(es): Aleksandar Stojanovic, Christiane Marti , Peter Herold, Robert Mah, Stefan Stutz, Vincenzo Tschinke

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053586 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/116100de 18/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DE AROMATASE. A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (1) e sais, preferencialmente sais farmaçeuticamente aceitáveis desses compostos, em que R, R^1, R^2, R^3, O, m e n apresentam os significados explicados em detalhes na descrição, e * designa um átomo de carbono assimétrico, a um processo para sua preparação e ao uso desses compostos como medicamentos, em particular, como inibidores de aromatase.



(I)

PI0710596-7

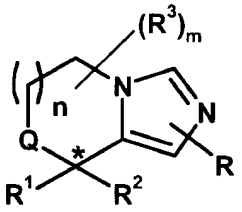
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DE AROMATASE".**

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos, a processos para preparação dos compostos, a produtos farmacêuticos que os contêm, e a seu uso como ingredientes farmacêuticos ativos, especialmente como inibidores de aromatase.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se primeiramente a compostos de fórmula geral



(I)

em que

R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

R^1 é aril-C_0-C_4-alquila ou heterociclil-C_0-C_4-alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4-C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R^2 é, a) deutério, halogênio, hidróxi, ciano ou hidrogênio; ou

b) C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_4 alcoxicarbonil-C_1-C_4 alquila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_4 alquilcarbonila, aril-C_0-C_4 alquila, carbóxi-C_1-C_4 alquila, C_3-C_8 cicloalquila ou heterociclil-C_0-C_4 alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluorme-

tóxi ou trifluormetila;

R^3 é C_1-C_8 alquila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

e sais, preferencialmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos em que

R^1 não é C_1-C_8 alquil-arila substituída se R^2 é hidrogênio.

Um composto de fórmula (I) deve ser entendido como um composto que apresenta uma configuração específica em torno do átomo de carbono assimétrico designado marcado "*". Se um método de síntese é usado, o qual leva a compostos racêmicos, a resolução de racemato é realizada de acordo com métodos convencionais, tais como via uma coluna quiral de HPLC. Compostos de fórmula (I) conforme descritos na presente invenção exibem uma atividade inibitória de aromatase pronunciada. A atividade acima mencionada pode, prontamente e conforme descrita abaixo, ser determinada usando um *kit* de inibição de enzima Cyp19 comercial, preferencialmente o *kit* de inibição de larga escala Cyp19/metóxi-4-trifluormetil-cumarina (MFC) (*Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA*) conforme descrito mais adiante. No *kit* de inibição acima mencionado, compostos de fórmula (I) mostram uma atividade de inibição que é pelo menos 10 vezes maior, mas preferencialmente, 20 vezes maior, ou mais preferencialmente, 40 vezes maior, do que as substâncias de fórmula (I) com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado "*". Uma atividade de inibição maior corresponde a um valor menor de IC_{50}.

O termo arila significa um hidrocarboneto mono, bi ou tricíclico aromático agindo de acordo com a regra de Hückel que geralmente compreende 6-14, preferencialmente 6-10, átomos de carbono e é, por exemplo, fenila, naftila, por exemplo, 1 ou 2-naftila ou antracenila. Arila que apresenta 6-10 átomos de carbono, em particular, fenila ou 1 ou 2-naftila, é preferida. Os radicais estabelecidos poderão ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma ou duas vezes, nesse caso o substituinte

poderá ser em qualquer posição, por exemplo, na posição o, m ou p do radical fenila ou na posição 3 ou 4 do radical 1 ou 2-naftila, e poderá também ser uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Exemplos de substituintes em radicais arila ou os radicais fenila ou naftila preferidos são: C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Aril-C_0-C_4 alquila é, por exemplo, fenila, naftila ou benzila.

O termo heterociclila permanece para um sistema de anel monocíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado de 4-8 membros, particular e preferencialmente de 5 membros, para um sistema de anel bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, 7-12 membros, particular e preferencialmente 9-10 membros e também para um sistema de anel tricíclico parcialmente saturado ou insaturado, 9-12 membros que compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível para um átomo de N, O ou S adicional estar presente em um anel. Esses radicais poderão ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma ou duas vezes, e poderão também ser uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Exemplos de substituintes em radicais heterociclila são: C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Heterociclil-C_0-C_4 alquila saturada é, por exemplo, azepanila, azetidinila, aziridinila, 3,4-diidróxi-pirrolidinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 3,5-dimetilmorfolinila, dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, 4,4-dioxotiomorfolinila, ditianila, ditiolanila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 3-hidroxi-pirrolidinila, 4-metilpiperazinila, 1-metilpiperidinila, 1-metil-pirrolidinila, morfolinila, oxatianila, oxepanila, 2-oxo-azepanila, 2-oxo-imidazolidinila, 2-oxo-oxazolidinila, 2-oxo-piperidinila, 4-oxo-piperidinila, 2-oxo-pirrolidinila, 2-oxo-

tetraidro-pirimidinila, 4-oxo-tiomorfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, tiepanila ou tiomorfolinila.

Heterociclil-C_0-C_4 alquila bicíclica parcialmente saturada é, por exemplo, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofuranila ou 4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolila.

Heterociclil-C_0-C_4 alquila bicíclica insaturada é, por exemplo, benzofuranila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[b]tiofen-ila, quinolinila, imidazo[1,5-a]piridinila, indazolila, indolila ou isoquinolinila.

Heterociclil-C_0-C_4 alquila monocíclica insaturada é, por exemplo, imidazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila ou tiofenila.

C_2-C_8 alquenila é, por exemplo, etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, butenila secundária, butenila terciária, ou um grupo pentenila, hexenila ou heptenila.

C_2-C_8 alquinila é, por exemplo, etinila, propinila, butinila ou um grupo pentinila, hexinila ou heptinila.

C_1-C_8 alcóxi é, por exemplo, C_1-C_5 alcóxi tais como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi ou pentóxi terciário, mas poderá também ser um grupo hexóxi ou heptóxi.

C_1-C_8 alcoxicarbonila é preferencialmente C_1-C_4 alcoxicarbonila tais como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, butoxicarbonila secundária ou butoxicarbonila terciária.

C_1-C_4 alcoxicarbonil-C_1-C_4 alquila é, por exemplo, metoxicarbonilmetila ou etoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila ou 2-etoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila ou 3-etoxicarbonilpropila ou 4-etoxicarbonilbutila.

C_1-C_8 alquila poderá ser de cadeia normal ou ramificada e/ou de ponte e é, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundária, butila terciária ou um grupo pentila, hexila ou heptila.

C_0-C_8 alquilcarbonila ou preferencialmente C_0-C_4 alquilcarbonila é, por exemplo, formila, acetila, propionila, propilcarbonila, isopropilcarbonila,

butilcarbonila, isobutilcarbonila, butilcarbonila secundária ou butilcarbonila terciária.

Carbóxi-C_1-C_4 alquila é, por exemplo, carboximetila, 2-carboxietila, 2- ou 3-carboxipropila, 2-carbóxi-2-metilpropila, 2-carbóxi-2-etilbutila, ou 4-carboxibutila, em particular, carbóxi-metila.

C_3-C_8 cicloalquila é preferencialmente, cicloalquila de 3, 5 ou 6 membros, tais como ciclopropila, ciclopentila, cicloexila.

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

Os grupos de compostos mencionados abaixo não são considerados como fechados; do contrário, partes desses grupos de compostos poderão ser substituídas umas com as outras ou pelas definições dadas acima, ou ser omitidas, em um modo significativo, por exemplo, substituir geralmente por definições mais específicas. As definições mencionadas aplicam-se dentro do escopo de princípios químicos gerais tais como, por exemplo, as valências usuais de átomos.

R é preferencialmente deutério ou hidrogênio.

R^1 é preferencialmente arila, muito particular e preferencialmente fenila mono, di ou trissubstituída ou naftila mono, di ou trissubstituída, ou heterociclila, muito particular e preferencialmente benzofuranila opcionalmente mono, di ou trissubstituída, benzo[b]tiofenila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[b]tiofenila, imidazolila, indazolila, indolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tiazolila ou tiofenila.

R^2 é preferencialmente C_1-C_8 alcóxi, hidróxi, C_1-C_8 alquila, aril-C_o-C_4 alquila opcionalmente substituída, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

R^3 é preferencialmente C_1-C_4 alquila.

n é preferencialmente um número 0 ou 1. n é particular e preferencialmente o número 1.

Substituintes preferidos para arila ou heterociclila são C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, nitro, óxido, trifluormetila, trifluormetóxi ou trimetilsilanila. Substituintes

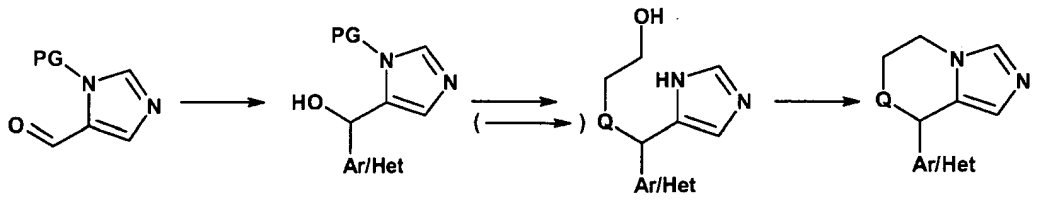
muito particularmente preferidos de arila ou heterociclila são acetila, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonila, metóxi, nitro, oxazolila, óxido, fenila opcionalmente substituída, tetrazolila opcionalmente substituída, tiazolila opcionalmente substituída ou tiofenila opcionalmente substituída.

É também preferido para R^1 ser um substituinte heterociclila mono, di ou trissubstituído insaturado, em que os substituintes são preferencialmente selecionados do grupo que consiste de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluormetóxi e trifluormetila.

Compostos que apresentam um segundo átomo de carbono assimétrico pode existir na forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos, misturas de racematos diastereoisoméricos, ou mesocompostos. A invenção abrange todas essas formas. Misturas de, diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos, ou misturas de racematos diastereoisoméricos podem ser fracionadas por meio de métodos convencionais, tais como por resolução de racemato, cromatografia de coluna, cromatografia de camada delgada, HPLC e similares.

A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" abrange sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares. Sais de compostos contendo grupos formadores de sal são, em particular, sais de adição de ácido, sais com bases ou então, se apropriado, se dois ou mais grupos formadores de sal estão presentes, são sais mistos ou sais internos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de maneira análoga aos processos de preparação descritos, intrinsecamente, na literatura por JP63145286, seguido por separação para os antípodas com relação ao átomo de carbono marcado "*" (Esquema).



Detalhes dos variantes de preparação específicos podem ser encontrados nos exemplos.

Separação em antípodas é possível por métodos conhecidos, intrinsecamente, quer, preferencialmente, sob um estágio prematuro na síntese, por meio de formação de sal com um ácido opticamente ativo tal como, por exemplo, ácido mandélico (+)- ou (-)- e separação dos sais diastereoisoméricos através de cristalização fracionária, ou, preferencialmente, sob um estágio regularmente avançado, por meio de derivação com um componente auxiliar quiral, tais como, por exemplo, cloreto de canfanila (+)- ou (-)- e separação dos produtos diastereisoméricos por meio de cromatografia e/ou cristalização e clivagem subseqüente da ligação ao auxiliar quiral. Os sais diastereoisoméricos puros e derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, usando métodos espectroscópicos costumeiros, com espectroscopia de raios X monocristal representando um método particularmente apropriado.

Sais são principalmente os sais de compostos de fórmula (I) farmaceuticamente aceitáveis ou não-tóxicos. Tais sais são formados, por exemplo, por meio de compostos de fórmula (I) contendo um grupo ácido, tal como um grupo carboxila ou sulfo e são, por exemplo, sais destes com bases adequadas, tais como sais de metais não-tóxicos derivados de metais de grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metais alcalinos, especialmente sais de lítio, sódio ou potássio, sais de metais alcalino-terrosos, sais de magnésio ou cálcio, por exemplo, e também sais de zinco ou sais de amônio, e adicionalmente sais formados com aminas orgânicas, tais como mono, di ou trialquilaminas não-substituídas ou substituídas por hidroxila, especialmente mono, di ou trialquilaminas inferiores, ou com bases de amônio quaternário, por exemplo metilamina, etilamina, dietilamina ou trietilamina, mono, bis ou tris(2-hidroxil-alquil inferior)aminas, tais

como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroxilmetil)metilamina ou 2-hidroxil-butilamina terciária, N,N-di-alquila inferior-N-(hidroxil-alquil inferior)amina, tais como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxiletil) amina, ou N-metil-D-glucamina ou hidróxidos de amônio quaternário, tal como hidróxido de tetrabutilamônio. Os compostos de fórmula (I) contendo um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, com ácidos inorgânicos adequados, por exemplo, tais como ácido alídrico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ou ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os prótons, ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico, por exemplo, ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílicos orgânicos, sulfônicos ou fosfônicos ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroxilmaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glicônico, ácido glucárico, ácido glicurônico, 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 anteriormente, e também ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxiletanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, 2 ou 3-fosfoglicerato, 6-fosfato glicose, ácido N-cicloexilsulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos ácidos, tal como ácido ascórbico. Compostos de fórmula (I) contendo grupos ácidos e básicos podem também formar sais internos.

Isolamento e purificação podem ser também realizados usando sais farmaceuticamente inadequados.

Os compostos de fórmula (I) também incluem aqueles compostos em que um ou mais átomos são substituídos por seus isótopos estáveis, não-radioativos: por exemplo, um átomo de hidrogênio por deutério.

Derivados pró-fármacos dos compostos presentemente descritos

são derivados destes, os quais quando empregados *in vivo* liberam o composto original como um resultado de um processo químico ou fisiológico. Um pró-fármaco poderá ser convertido no composto original, por exemplo, quando um pH fisiológico é alcançado ou como um resultado de conversão enzimática. Exemplos de derivados de pró-fármacos possíveis incluem ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, derivados de tióis S e O-acila, álcoois ou fenóis, o grupo acila que é definido como acima. Preferência é dada a derivados de éster farmaceuticamente úteis que são convertidos por solvólise em meio fisiológico no ácido carboxílico original, tais como, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres benzílicos, ésteres alquílicos mono ou dissubstituídos inferiores, tais como ésteres ω-(amino, mono ou dialquilamino, carboxila, alcoxicarbonila inferiores)-alquílicos inferiores ou tais como ésteres α-(alcanoilóxi, alcoxicarbonila ou dialquilaminocarbonil)alquílicos inferiores; ésteres pivaloiloximetílicos e ésteres similares são convencionalmente usados como derivados de éster desse tipo.

Devido à relação estreita entre um composto livre, um derivado de pró-fármaco e um composto de sal, um composto definido nesta invenção também inclui seu derivado pró-fármaco e forma salina, na medida que isso é possível e apropriado.

Os estrógenos 17β-estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3) que ocorrem naturalmente são esteróides C18 derivados de colesterol. Após ligação a receptores de lipoproteína, colesterol é capturado por células esteroidogênicas, armazenado e movido para os sítios de síntese de esteróide. Aromatização do anel A no esqueleto (*scaffold*) de esteróide é a última etapa na formação de estrógeno. Essa reação é catalisada pelo complexo enzimático P450 aromatase monoxigenase (Cyp19) que está presente no retículo endoplasmático liso e funções como uma desmetilase. Em três reações de hidroxilação consecutivas, estrona e estradiol são formados a partir de seus precursores obrigatórios, androstenodiona e testosterona, respectivamente.

As fontes primárias de estradiol em mulheres são as células da teca e da granulosa dos ovários e os derivados luteinizados dessas células.

De acordo com a teoria de síntese de estrógeno "duas células", as células da teca segregam andrógenos que difundem com as células da granulosa que devem ser aromatizadas a estrógenos. Há, contudo, evidência de que ambos os tipos celulares são permitidos formar tanto andrógenos quanto estrógenos. Estrona e estriol são principalmente formados no fígado a partir de estradiol. Atividade de aromatase tem também sido detectada no músculo, gordura, tecido nervoso e as células de Leydig dos testes. O nível de síntese de estrógeno em tecidos extragonadais aumenta como uma função de idade e peso corporal.

No soro, estradiol reversivelmente liga-se à globulina que se liga a hormônio sexual, uma β-globulina e com afinidade menor a albumina; aproximadamente 2-3 por cento é não-ligado. Estrógenos são metabolizados por meio de sulfatação ou glicuronidação, e os conjugados são excretados na bile ou urina. Hidrólise desses conjugados pela flora intestinal e reabsorção subseqüente dos estrógenos resulta em circulação enteroepática.

Estrógenos estimulam crescimento, fluxo sangüíneo e retenção de água em órgãos sexuais e são também envolvidos em causar câncer de mama e tumores endometriais. No fígado, estrógenos aumentam a expressão de receptores lipoprotéicos que resulta em uma diminuição em concentrações séricas de colesterol lipoproteína de baixa densidade. Estrógenos também aumentam o potencial para coagulação por meio de estimulação da produção de fatores de coagulação no fígado. No osso, tanto osteoclastos quanto osteoblastos são alvos de estrógenos direcionados, mas total, estrógenos são classificados como agentes anti-reabsortivos.

No tecido da mama, estrógenos estimulam o crescimento e diferenciação do epitélio ductal, induz atividade mitótica, de células cilíndricas ductais e estimulam o crescimento de tecido conectivo. Estrógenos estimulam o crescimento de células cancerosas de mama. Em mulheres pós-menopausa com câncer de mama, a concentração do tumor de estradiol é alta causada por aromatização *in situ*, apesar da presença de baixas concentrações séricas em estradiol.

Os compostos descritos na presente invenção apresentam pro-

priedades farmacológicas úteis à medida que eles seletivamente inibem a enzima aromatase (Cyp19) em mamíferos, incluindo humanos. Como resultado, a conversão metabólica de andrógenos em estrógenos é inibida. Os compostos são, portanto adequados, por exemplo, para o tratamento de doenças dependentes de estrógenos, incluindo câncer de mama dependente de estrógeno, particularmente em mulheres pós-menopausa. Eles são também úteis, por exemplo, no tratamento de ginecomastia, isto é, o desenvolvimento de cânceres em homens, como a aromatização de esteróides pode ser inibida pelos compostos descritos.

Esses efeitos são demonstráveis em testes de ensaio *in vitro* usando sistemas sem células e celulares. A inibição *in vitro* de atividade de aromatase dos compostos da presente invenção pode ser demonstrada usando um *kit* comercial de inibição da enzima Cyp19. O *kit* de inibição de alta escala Cyp19/Metóxi-4-trifluormetil-cumarina (MFC) (*Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA*), por exemplo, é projetado para selecionar inibidores potenciais de atividade catalítica de Cyp19 em um formato de 96 cavidades. O *kit* inclui enzima Cyp19 recombinante humana na forma de supersomos, um substrato fluorescente P450, um sistema de regeneração NADPH, um tampão de reação e um reagente de parada. MFC, o substrato fluorogênico é rapidamente convertido por supersomos Cyp19 no produto altamente fluorescente 7-hidróxi-4-trifluormetil cumarina (7-HFC). A execução do ensaio na presença de várias concentrações de compostos inibidores que variam de 0,2 nanomolar a 20 milimolar ocorre de acordo com as instruções do fabricante.

A curva de inibição é gerada por meio de ajuste de uma função logística de 4 parâmetros para os dados brutos das amostras usando a abordagem dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = inclinação

c = IC_{50}

d = valores de dados máximos

x = concentrações inibitórias

Os compostos descritos na presente invenção mostram propriedades inibitórias de Cyp19 sob concentrações mínimas entre 10^{-3} a 10^{-10} mol/l.

Exemplo de inibição de CYP19:

Número de Exemplo	Valor de IC_{50} [nM]
1	7,1
antípodas de 1	2769,0

As propriedades inibitórias de Cyp19 de compostos descritos na presente invenção podem também ser demonstradas em um ensaio celular. A linhagem celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R foi caracterizada em detalhes na literatura e mostrou expressar a maior parte das enzimas-chave necessárias para esteroidogênese. Essas incluem Cyp11A (clivagem de cadeia lateral de colesterol), Cyp11B1 (esteróide 11β-hidroxilase), Cyp11B2 (aldosterona sintetase), Cyp17 (esteróide 17α-hidroxilase e/ou 17,20 liase), Cyp19 (aromatase), Cyp21B2 (esteróide 21-hidroxilase) e 3β-HSD (desidrogenase hidroxiesteróide). As células apresentam as características fisiológicas de células adrenais fetais humanas zonalmente não-diferenciadas, com a capacidade de produzir os hormônios esteroidais de cada uma das três zonas fenotipicamente distintas encontradas no córtex adrenal adulto.

As células NCI-H295R (*American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA*) são cultivadas em meio de Eagle Modificado por Dulbecco Ham F-12 (DME/F12) que é suplementado com soro *Ultroser SF* (*Soprachem, Cergy-Saint-Christophe*, França), bem como insulina, transferrina, selenita (*I-T-S, Becton Dickinson Biosiences, Franklin Lakes, NJ, USA*) e antibióticos em 75 cm^2 de frascos de cultura celular sob uma temperatura de 37°C e uma atmosfera umidificada ar a 95%/CO_2 a 5%. As células são subseqüentemente transferidas para uma placa de 24 cavidades e semeadas na presença de meio DME/F12 que é suplementado com soroalbumina bovino a 0,1% em lugar de soro *Ultroser SF*. O experimento é iniciado por meio de incubação das células por 72 horas em meio DME/F12 suplementado com

soro albumina bovino a 0,1% e compostos de teste na presença ou ausência de agentes estimuladores celulares. O composto de teste é adicionado em uma faixa de concentração de 0,2 nanomolar a 20 milimolar. Como agentes estimuladores celulares, angiotensina-II (concentração em 10 ou 100 nanomolares), íons de potássio (sob 16 milimolares), forscolina (sob 10 micromolares) ou uma combinação de dois agentes são usados. A secreção celular de estrona, estradiol, diidropiandrostendiona, aldosterona, corticosterona e/ou cortisol para o meio de cultura celular pode ser quantitativamente avaliada com imunoensaios comercialmente disponíveis e anticorpos monoclonais específicos de acordo com as instruções do fabricante. O grau de secreção de um esteróide seletivo é usado como uma medida de atividade enzimática, respectivamente, inibição enzimática na presença ou ausência de um composto de teste. A atividade inibitória enzimática dependente de dose de um composto é refletida em uma curva de inibição que é caracterizada por um valor de IC_{50}.

A curva de inibição é gerada por meio de ajuste de uma função logística de parâmetro 4 para os dados brutos das amostras usando a abordagem dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = inclinação (*slope*)

c = IC_{50}

d = valores de dados máximos

x = concentrações inibitórias

Os compostos descritos na presente invenção mostram propriedades inibitórias de Cyp19 sob concentrações mínimas entre 10^{-3} a 10^{-10} mol/l.

Os efeitos inibitórios de aromatase de compostos descritos podem ser também demonstrados *in vivo* usando modelos animais vantajosamente de mamíferos tais como , por exemplo, porquinhos-da-índia, camundongos, ratos, gatos, cães ou macacos.

A inibição *in vivo* mediada por compostos de atividade de aromatase pode ser testada monitorando alterações de nível plasmático de esteróide conforme descrito no protocolo seguinte: ratas de ciclagem são injetadas subcutaneamente 5 vezes em dias alternados com 100 UI de gonadotropina de soro da égua grávida (PMSG, *Sigma*) em 0,1 ml de solução salina estéril. Vinte e quatro horas após a última injeção, os animais são tratados oralmente com composto de teste sob doses que variam de 0,01 a 10 mg/kg. Vinte e quatro horas após tratamento, os animais são submetidos a uma sangria terminal. Plasma heparinizada é armazenado a -20°C até análise. Níveis plasmáticos de esteróide (17-beta-estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona, aldosterona e cortiocosterona) são determinados por *kits* de radioimunoensaios comercialmente disponíveis, de acordo com as instruções do fabricante. Uma etapa de purificação e concentração é necessária para medir testosterona no plasma em ratas: quatro volumes de éter dietílico são adicionados às amostras, misturados por meio de inversão moderada por 15 minutos e em seguida centrifugados por 5 minutos a 2.000 rpm. A fase aquosa é congelada em gelo seco e a fase orgânica é recuperada e evaporada até secura sob uma corrente de nitrogênio. O extrato seco é reconstituído no tampão de ensaio.

A inibição *in vivo* mediada por composto de atividade aromatase pode ser testada monitorando o teor de estrógeno no ovário como segue: ratas com vinte e um dias de idade são injetadas subcutaneamente com 10 UI de gonadotropina de soro de égua prenhe (PMSG, *Sigma*). Dois dias mais tarde, as mesmas ratas são injetadas subcutaneamente com 30 UI de gonadotropina coriônica humana (hCG, *Sigma*). No dia seguinte a tratamento com hCG, as ratas são injetadas subcutaneamente com propileno glicol (0,2 ml) ou com várias doses do composto de teste. Uma hora mais tarde, todas as ratas são tratadas com 2,25 mg de 4-androsteno-3,17-diona em 0,1 ml de óleo, subcutaneamente. Quatro horas após a injeção de androstenodiona, as ratas são mortas e seus ovários removidos e manipulados de modo a ficarem livres de tecido aderente e armazenados em pares sob -50°C. Para determinar o teor de estrógeno total dos ovários, 1,5 ml de tampão fosfato

de potássio aquoso 0,05 M (pH 7,4) e 0,2 ml de NaOH aquoso 0,1 N são adicionados aos tecidos que são em seguida homogeneizados. O homogenato é extraído com 15 ml de éter dietílico. Alíquotas de 5 ml são radioimunoensaiadas com anti-soro apresentando reatividade cruzada a 100% com estrona, estradiol e estriol. Os resultados são expressos como ng de estrógeno/par de ovários.

A atividade antitumoral, especialmente em tumores dependentes de estrógeno, pode ser demonstrada *in vivo*, por exemplo, em tumores mamários induzidos por dimetilbenzantraceno (DMBA) em ratas *Sprague-Dawley* (vide *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 160, 296-301, 1979). Compostos da invenção causam regressão de tumores existentes e suprimem o aparecimento de novos tumores sob doses diárias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg p.o. ou menos.

A fim de obter os efeitos desejados em um paciente que deve ser tratado, os compostos da presente invenção podem ser administrados oral ou entericamente, tais como, por exemplo, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, retal, subcutaneamente, ou então por meio de injeção direta da substância ativa localmente em tecidos ou tumores. O termo paciente abrange espécies e mamíferos de sangue quente tais como, por exemplo, humano, primata, bovino, cão, gato, cavalo, ovelha, camundongo, rato e porco. Os compostos podem ser administrados como produto farmacêutico ou ser incorporados em um dispositivo de administração que assegure liberação sustentada do composto. A quantidade de substância que deve ser administrada pode variar sobre uma ampla faixa e representa cada dose eficaz. Dependendo do paciente a ser tratado ou da condição que deve ser tratada e modo de administração, a dose da substância eficaz a cada dia pode ser entre aproximadamente 0,005 e 50 miligramas por quilograma de peso corporal, mas é preferencialmente entre aproximadamente 0,05 e 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, como cápsulas, pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, solu-

ções, suspensões ou emulsões. A dose de uma forma farmacêutica sólida pode ser uma cápsula de gelatina dura usual que poderá ser preenchida com ingredientes ativos e excipientes tais como lubrificantes e cargas tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Uma outra forma de administração poderá ser representada por meio de produção de comprimidos da substância ativa da presente invenção. A produção de comprimidos pode ocorrer com excipientes de formação de comprimidos convencionais tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com aglutinante de goma acácia, amido de milho ou gelatina, desintegrantes tais como amido de batata ou polivinilpirrolidona reticulada (PVPP) e lubrificantes tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

Exemplos de excipientes adequados para cápsulas de gelatina mole são óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

Exemplos de excipientes adequados para produção de soluções e xaropes são água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, etc.

Para administração retal, os compostos podem ser formulados em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, supositórios. Exemplos de excipientes adequados para supositórios são óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras, poilóis semilíquidos ou líquidos, etc.

Para administração parenteral, os compostos podem ser formulados como dosagem injetável do ingrediente ativo em um líquido ou suspensão. As preparações usualmente compreendem um solvente estéril fisiologicamente tolerado que poderá compreender uma emulsão água-em-óleo, com ou sem tensoativo, e outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Óleos que podem ser usados para tais preparações são parafinas e triglicerídeos de origem vegetal, animal ou sintética, tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja e óleo mineral. Soluções injetáveis geralmente compreendem veículos líquidos tais como, preferencialmente, água, solução salina, dextrose ou soluções de açúcar relacionadas, etanol e glicóis tal como propileno glicol ou polietileno glicol.

As substâncias podem ser administradas como sistema de adesivo transdérmico como injeção de depósito ou implante se a formulação

torna transferência sustentada do ingrediente ativo possível. A substância ativa pode ser comprimida como grânulos ou para estreitar cilindros e pode ser administrada subcutânea ou intramuscularmente como injeção de depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos poderão além disso também compreender conservantes, solubilizantes, substâncias que aumentam viscosidade, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, agentes aromatizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Os produtos poderão também compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas, igualmente.

A presente invenção adicionalmente proporciona o uso dos compostos de fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, no tratamento ou prevenção de uma doença ou condições que respondem a inibição de aromatase, em particular, uma doença proliferativa tal como câncer de mama ou câncer sensível a tecido mole endócrino similar, mais preferencialmente, condições dependentes de estrógeno tal como ginecomastia, tumores mamários e endometriais, endometriose e parto prematuro. Os compostos são também úteis para o tratamento ou prevenção de câncer de mama localmente avançado ou metastático em mulheres pós-menopausa com receptor hormonal positivo ou desconhecido.

Os compostos de fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, poderão também ser administrados em combinação com um ou mais agentes que apresentam ações antineoplásicas, tais como atividade antiestrogênicas conforme descritas, por exemplo, para exemestano, toremifeno, fulvestrant, tamoxifeno; tal como atividade inibitória de reabsorção óssea conforme descrita, por exemplo, para pamidronato, ácido zoledrônico, tal como atividade de alquilação conforme descrita para busulfan, temozolomida, melfalano, clorambucila, mecloretalamina, tal como atividade de intercalação à base de nucleotídeo conforme descrito, por exemplo, para adriamicina, daunorrubicina, dactinomicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina; tal como atividade antimetabólito conforme descrita, por exemplo, para citarabina, fludarabina, cladrbina, mercaptopurina, tioguanina, capecitabina; tal

como atividade antiandrogênica conforme descrita, por exemplo, para abarelix, bicalutamida; tal como atividade androgênica conforme descrita, por exemplo, para nilutamida, metiltestosterona; tal como atividade de hormônio de liberação de gonadotrofina conforme descrita, por exemplo, para leuprolida, triptorelina, goserelina; tal como atividade progestogênica conforme descrita, por exemplo, para medroxiprogesterona, tal como atividade análoga de nucleosídeo conforme descrita, por exemplo, para topotecan, irinotecan; tal como atividade inibitória de quinase conforme descrita, por exemplo, para imatinib; tal como atividade inibitória de fator de crescimento conforme descrita, por exemplo, para gefitinib, trastuzumab; tal como atividade hormonal de crescimento conforme descrita, por exemplo, para epoetina alfa, sargramostima, filgastrim, pegfilgastrim, oprelvecina, interferon alfa 2b; tal como atividade antitumoral mista conforme descrita, por exemplo, para pemetrexed, decarbazina, procarbazina, oxaliplatina, asparaginase, pegaspargase, altetamina, gentuzumab, vinorelbina, mitoxantrona, denileucina, rituximab, alitretinoína, trióxido arsênico, bortezomib, tretinoína, docetaxel; tal como atividade antiemética conforme descrita, por exemplo, para dolasetron, palonosetron, aprepitant, ganisetron, dronabinol, odansetron.

Os compostos descritos na presente invenção poderão ser usados como seguem:

- como combinação terapêutica em forma de uma preparação ou um *kit* que é composto de componentes individuais, incluindo um composto de fórmula (I) descrito neste relatório e os sais farmaceuticamente utilizáveis deste, e pelo menos uma medicação com atividade antineoplásica que pode ser administrada simultânea ou seqüencialmente. A preparação ou o *kit* poderá conter instruções de uso.

A dose poderá variar dentro de limites amplos e tem, naturalmente, de ser adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Em geral, para administração oral, uma dose diária de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 3 g, preferencial e aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g, por exemplo, aproximadamente 10 mg, por adulto (70 kg), dividida em, preferencialmente, 1-3 doses individuais que poderão, por

exemplo, ser de tamanho igual; poderá ser apropriada, embora o limite superior especificado poderá também se exceder se esse é verificado ser apropriado; tipicamente crianças recebem uma dose menor de acordo com sua idade e peso corporal.

Exemplos

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius, pressões em *mbar*. A não ser que mencionadas de outra maneira, as reações ocorrem sob temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa, por exemplo, que a Rf é verificada em sistema de solvente A apresentar o valor xx. A proporção de solventes uns aos outros é sempre estabelecida em frações por volume. Nomes químicos de produtos e intermediários finais foram gerados com o auxílio do programa *AutoNom 2000* (Nomenclatura Automática).

Gradiente HPLC em *Hypersil BDS* C-18 (5 µm); coluna: 4 x 125 mm; água a 90% */acetonitrila a 10%* para água a 0%*/acetonitrila a 100%* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/minuto).

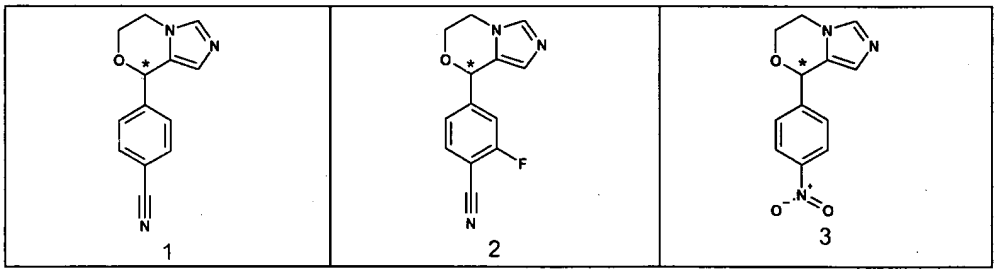
* contém ácido trifluoracético a 0,1%.

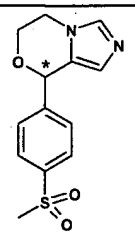
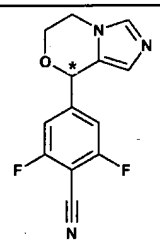
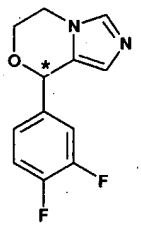
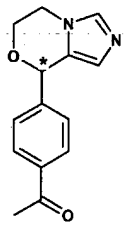
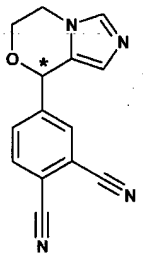
As abreviações usadas são como seguem:

Rf razão de distância percorrida por uma substância para distância do eluente a partir do ponto de partida na cromatografia de camada delgada

Rt tempo de retenção de uma substância na HPLC (em minutos)

p.f. ponto de fusão (temperatura)



 4	 5	 6
 7	 8	

Exemplo 1

4-(5,6-Diidro-8H-imidazol[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila

Uma solução de 1,20 mmol de 2-[(4-cianofenil)-(3H-imidazol-4-il)metóxi]etil metanossulfonato em 10 ml de acetonitrila é aquecida até refluxo por 24 horas. A mistura reacional é esfriada a temperatura ambiente e evaporada. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por meio de cromatografia instantânea (SiO_2 60 F). Rf = 0,14 (diclorometano-amônia 2 M em etanol 95:5); Rt = 4,29.

Os materiais de partida são preparados como seguem:

a) 2-[(4-Cianofenil)-(3H-imidazol-4-il)metóxi]etil metanossulfonato

1,44 mmol de diisopropiletilamina e 1,20 mmol de cloreto de metanossulfonila são adicionados a uma solução de 1,20 mmol de 4-[(2-hidroxietóxi)-(3H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila em 10 ml de diclorometano a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 3 horas, despejada em água e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título bruto é usado sem purificação adicional no estágio seguinte.

b) 4-[(2-Hidroxietóxi)-(3H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila

2,45 mmols de boroidreto de sódio são adicionados a uma solução de 1,63 mmols de [(4-ciano-fenil)-1-(tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]acetato de etila em 10 ml de etanol sob temperatura ambiente.

A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 16

horas e em seguida evaporada. O resíduo é absorvido em diclorometano e solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado, as fases são separadas, e a fase aquosa é reextraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo através de cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,10 (acetato de etila 1:2); Rt = 7,39.

c) [(4-cianofenil)-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metóxi]acetato de etila

5,00 mmols de 4-[hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila são adicionados a uma mistura de 6,50 mmols de hidreto de sódio (dispersão a 60% em parafina) em 20 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 1 hora e em seguida ácido bromoacético é adicionado gota a gota. A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 16 horas, derramada em água e extraída com éter terc-butilmetílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um óleo da cor de âmbar a partir do resíduo através de cromatografia instantânea (SiO_2 60F). Rf = 0,42 (acetato de etila-heptano 1:2); Rt = 8,00.

d) 4-[Hidróxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]benzonitrila

Uma solução de 14,80 mmols de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7] em 20 ml de tetraidrofurano é esfriada a -30°C, e 14,80 mmols de cloreto de i-propilmagnésio (2 M em tetraidrofurano) são adicionados. A mistura é agitada a -30°C por 60 minutos e uma solução, pré-esfriada a -30°C, de 11,84 mmols de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldeído [33016-47-6] em 30 ml de tetraidrofurano é adicionada. A mistura é agitada a -30°C por 30 minutos, e em seguida a mistura reacional é aquecida sob temperatura ambiente e esfriada rapidamente com cloreto de amônio aquoso saturado. As fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por meio de recristalização de acetato de etila. Rf = 0,23 (CH_2Cl_2-2M NH_3 em EtOH 97:3); Rt = 7,32.

O composto racêmico é fracionado nos enantiômeros através de

HPLC quiral preparativa para proporcionar o composto do título. O composto do título é isolado como o enantiômero que elui primeiro.

Rt* = 5,41 minutos.

*Método de HPLC:

Coluna: 250 x 50 mm de CHIRALPAK® AD 20 µm

Fase móvel: CO_2/metanol 80:20

Vazão: 240 ml/min.

Detecção: UV 250 nm

Temperatura: 25°C

Pressão: 15 MPa (*150 bars*)

Os compostos seguintes são preparados em analogia ao processo descrito no Exemplo 1:

2 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorbenzonitrila

partindo de 2-flúor-4-iodobenzonitrila [137553-42-5].

3 8-(4-Nitrofenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

partindo de 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6]. Tetraidrofurano é usado em lugar de N,N-dimetilformamida como solvente no estágio c

4 -(4-Metanossulfonilfenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

partindo de 1-iodo-4-metanossulfonilbenzeno [64984-08-3].

5 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorbenzonitrila

partindo de 2,6-diflúor-4-iodobenzonitrila [14743-50-3].

6 8-(3,4-Difluorfenil)-5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina

partindo de 3,4-diflúor-1-iodobenzeno [64248-58-4]. Cera branca.

8 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrila

partindo de 4-iodoftalonitrila [69518-17-8].

Exemplo 7

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

3 mmols de solução de brometo de metilmagnésio (3 M em éter dietílico) são adicionados a uma solução de 0,97 mmol de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo][5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-N-metóxi-N-metilbenzamida em 10 ml de tetraidrofurano absoluto sob argônio. A solução de reação é agitada sob temperatura ambiente por 4 horas e em seguida derramada em solução de clo-

reto de amônio aquoso saturado e extraída com éter terc-butilmetílico. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido bege a partir do resíduo através de cromatografia instantânea (SiO_2 60F).

Rf = 0,19 (diclorometano-amônia 2M em etanol 97:3); Rt = 4,10.

Os materiais de partida são preparados como seguem:

a) 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-N-metóxi-N-metilbenzamida

9,30 mmols de cloreto de tionila são adicionados a uma solução de 3,10 mmols de ácido 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzóico em 5 ml de clorofórmio. A mistura reacional é aquecida até refluxo por 3 horas e em seguida evaporada. O resíduo é separado com tolueno e em seguida absorvido em 10 ml de diclorometano. A solução de reação é esfriada a 0-5°C, e 3,10 mmols de cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina, seguido por 15,5 mmols de diisopropiletilamina, são adicionados. A mistura reacional é agitada sob temperatura ambiente por 16 horas e filtrada por meio de *Hyflo*, e o filtrado é evaporado. O composto do título é obtido como um óleo amarelado a partir do resíduo através de cromatografia instantânea (SiO_2 60F).

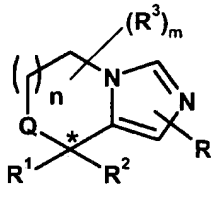
Rf = 0,13 (diclorometano-amônia 2M em etanol 97:3); Rt = 4,00.

c) Ácido 4-(5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzóico

Uma solução de 3,10 mmols de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrila (Exemplo 1) em 5 ml de etanol é misturada com 3,1 ml de solução de hidróxido de sódio 2M. A solução de reação é aquecida até refluxo por 24 horas. A mistura reacional é esfriada a temperatura ambiente neutralizada com ácido clorídrico 2M e evaporada. O produto bruto é empregado sem purificação adicional para o estágio seguinte. Rt = 3,79.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral



(I)

em que

R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

R^1 é aril-C_0-C_4-alquila ou heterociclil-C_0-C_4-alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4-C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R^2 é a) deutério, halogênio, hidróxi, ciano ou hidrogênio; ou

b) C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_4 alcoxicarbonil-C_1-C_4 alquila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_4 alquilcarbonila, aril-C_0-C_4 alquila, carbóxi-C_1-C_4 alquila, C_3-C_8 cicloalquila ou heterociclil-C_0-C_4 alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alcoxicarbonila, C_1-C_8 alquila, C_0-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C_0-C_4 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C_1-C_4 alquisilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R^3 é C_1-C_8 alquila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2;

ou um sal, preferencialmente um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R^1 não é C_1-C_8 alquil-arila substituída se R^2 é hidrogênio, e cujo composto mostra uma atividade inibitória de aromatase pelo menos 10 vezes

maior, mas preferencialmente, 20 vezes maior, ou mais preferencialmente 40 vezes maior, do que o composto de fórmula (I) com a configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado "*".

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual R é deutério ou hidrogênio.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, no qual R^1 é fenila opcionalmente substituída, naftila opcionalmente substituída, benzofuranila, benzo[b]tiofenila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[b]tiofenila, imidazolila, indazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tiazolila ou tiofenila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual R^2 é C_1-C_8 alcóxi, hidróxi, C_1-C_8 alquila, aril-C_0-C_4 alquila opcionalmente substituída, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, no qual Q é oxigênio.

6. Uso de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para a produção de um medicamento.

7. Uso de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para a produção de um medicamento humano para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de uma doença ou condição que responde a inibição de aromatase, em particular uma doença proliferativa.

8. Método para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de uma doença ou condição que responde a inibição de aromatase, em particular uma doença proliferativa, no qual usa-se uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

9. Produto farmacêutico que compreende um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e excipientes convencionais.

PI-0710596-7

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE IMIDAZOL CONDENSADOS COMO INIBIDORES DE AROMATASE".**

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I) e sais, preferencialmente sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos, em que R, R^1, R^2, R^3, Q, m e n apresentam os significados explicados em detalhes na descrição, e * designa um átomo de carbono assimétrico, a um processo para sua preparação e ao uso desses compostos como medicamentos, em particular, como inibidores de aromatase.