



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94681 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D257/04 A

C07D403/06 B

A61K031/41 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.07.12</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1989.07.14 CH 2644/89 1990.01.30 CH 283/90</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.03.20</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/97 1997.01.17</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA SUIÇA CH</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> MARC LANG FR</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZONITRILOS SUBSTITUÍDOS

(57) *Resumo:*

BENZONITRILOS SUBSTITUÍDOS

[Fig.]

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 94.681**

**REQUERENTE:** CIBA-GEIGY AG., suíça, industrial, em  
Klybeckstrasse 141, 4002 BASEL- SUIÇA

**EPIGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZONI  
TRILOS SUBSTITUIDOS"

**INVENTORES:** MARC LANG

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

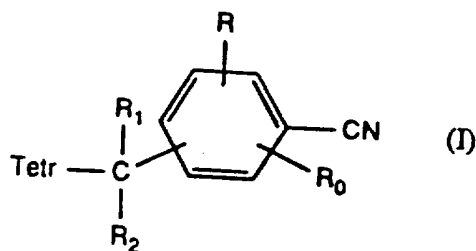
Na Suíça, em 14 de Julho de 1989, e em 30 de janeiro de  
1990, sob os Nos.2644/89-1 e 283/90-1

94681

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O invento relaciona-se com um processo para a preparação de compostos de fórmula (I):

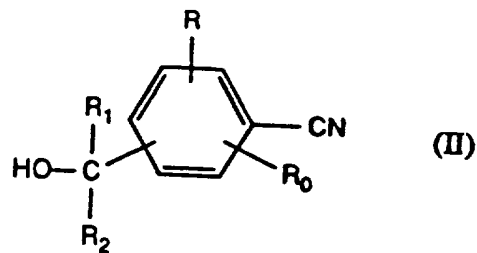


=====  
CIBA-GEIGY AG


"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZONITRILOS SUBSTITUIDOS"

em que tetr é tetrazolilo;  $R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente do outro, hidrogénio, alquilo inferior substituído ou insubstituído, alcenilo inferior, arilo heteroarilo, alquiltio inferior, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$  que está insubstituído ou substituído ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2-$ -fenileno- $(CH_2)_n-$ , em que  $m$  e  $n$  são cada um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído ou se alcilideno inferior que está insubstituído ou no mono- ou di-substituído por arilo; e  $R$  e  $R_0$  são cada um independentemente do outro hidrogénio ou alquilo inferior; ou  $R$  e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos adjacentes de carbono do anel de benzeno formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído. Estes compostos têm propriedades farmacêuticas importantes e são especialmente eficazes contra tumores.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (II):



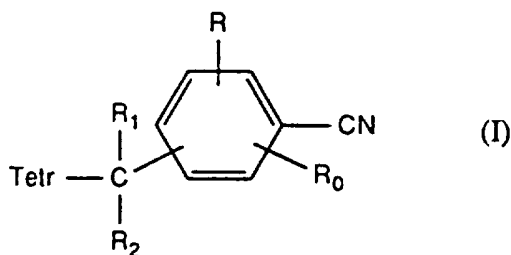
com um composto de fórmula (III):

Handwritten signature or initials in black ink, consisting of a horizontal line with a vertical stroke crossing it, and some additional scribbles to the right.

Tetr - H (III)

ou com um seu derivado protegido em N.

O invento relaciona-se com compostos de fórmula (I),



em que Tetr é tetrazolilo;  $R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente do outro, hidrogénio, alquilo inferior insubstituído ou substituído, alcenilo inferior, arilo, hetarilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo, ciclo-alquil-inferior, alquil-tio inferior, ariltio ou aril-alquilotio inferior; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$ , que está insubstituído ou substituído, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-$  -1,2-fenileno- $(CH_2)_n-$ , em que m e n são cada um independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído, ou são alcilideno inferior, que está insubstituído ou mono- ou di-substituído por arilo; e R e  $R_0$  são cada um, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo inferior; ou R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído; e seus sais, com os processos para a preparação desses compostos, com preparações farmacêuticas, que contêm esses compostos, e com a utilização desses compostos para o tratamento terapêutico de humanos ou de animais ou para a manufatura de preparações farmacêuticas.



Os compostos de fórmula (I), que contêm um átomo de carbono assimétrico, podem cada um estar na forma de um racemato ou na forma de um enantiómero R ou S. O invento relaciona-se com todas estas formas e, por exemplo, também com diastereoisómeros e suas misturas, que podem ocorrer quando existem dois ou mais centros assimétricos na molécula, e também com isómeros geométricos, por exemplo, isómeros cis e trans, quando a molécula contém uma ligação dupla.

Os termos gerais usados aqui anteriormente e os posteriormente usados, preferencialmente têm os significados seguintes, no âmbito desta Aplicação.

O sufixo "inferior" denota um radical que tem até e incluindo 7 especialmente até e incluindo 4, e mais especialmente 1 ou 2, átomos de carbono.

Alquilo inferior é por exemplo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo ou n-heptilo preferencialmente etilo especialmente metilo.

Alcoxi inferior é, por exemplo metoxi ou etoxi.

Halogéneo é especialmente cloro e bromo, mas pode também ser flúor ou iodo.

Tetrazolilo é, por exemplo, 1- ou 2-tetrazolilo, ou 1- ou 2-tetrazolilo substituído na posição 5, mas pode também ser 5-tetrazolilo, tetrazolilo é especialmente 1- ou 2-tetrazolilo.



1- ou 2-tetrazolilo substituído na posição 5 pode conter um substituinte, por exemplo, alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou acilo, por exemplo alcanóilo inferior.

Arilo é, por exemplo, fenilo ou naftilo, como 1- ou 2-naftilo. Os radicais fenilo e naftilo podem estar insubstituídos ou substituídos, especialmente como indicado abaixo para o fenilo. Arilo é preferencialmente fenilo que está insubstituído ou substituído por um ou mais, especialmente por um ou dois, substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidróxi, alcanóilóxi inferior, nitro, amino, halogéneo, trifluorometilo, metilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo ciano, alcanóilo inferior, arilcarbonilo, alquil-sulfonilo inferior e (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo. Arilo é especialmente fenilo, que está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano ou por halogéneo, e mais especialmente é fenilo.

Aril-alquilo inferior é, por exemplo, fenil-alquilo inferior e especialmente benzilo.

Hetarilo é um radical aromático heterocíclico, que está normalmente ligado por via de um átomo de carbono. Hetarilo é um radical aromático mono- bi- ou poli-cíclico que contém pelo menos um átomo hetero no anel, preferencialmente um átomo hetero no anel selecionado a partir do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre. Radicais hetero-aromáticos monocíclicos e radicais hetero-aromáticos monocíclicos, que contém um anel benzo fundido, são preferidos. Cada anel heterocíclico individual é formado, por exemplo, desde 3 a 7, preferencialmente 5



ou 6, átomos no anel e contém, por exemplo, até 4 átomos hetero diferentes ou idênticos.

Radicais hetarilo preferidos com 5 átomos no anel são radicais monoaza-, diaza-, triaza-tetraza- mono-oxa-, monotia-, oxaza-, oxodiaza-, tiaza- e tiadiaza-cíclicos, por exemplo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo ou tiadiazolilo.

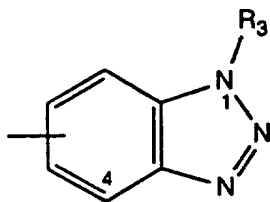
Radicais hetarilo preferidos com 6 átomos no anel são radicais monoaza-, diaza-, ou triaza-cíclico, por exemplo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo.

Radicais hetarilo preferidos que consistem num anel heterocíclico e num anel benzo fundido são indolilo, iso-indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo ou isoquinolilo.

Radicais hetarilo podem estar insubstituídos ou substituídos, por exemplo como indicado acima nos radicais arilo. Radicais hetarilo podem estar em várias formas tautoméricas, por exemplo dependendo de natureza dos substituintes.

Hetarilo é preferencialmente um radical do grupo que consiste em piridilo, tienilo, indolilo, e furanilo, cujo radical está insubstituído ou substituído como indicado acima por arilo, ou é um radical benzotriazolilo de fórmula (1)

~~Handwritten signature or scribble~~




(1)

em que  $R_3$  é hidrogénio ou um substituinte. Hetarilo é especialmente um radical do grupo que consiste em piridilo, tienilo, indolilo, e furanilo, cujo radical está insubstituído ou mono-substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano ou por halogéneo, ou é um radical benzotriazolilo de fórmula (1), em que  $R_3$  é hidrogénio, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior substituído ou insubstituído ciclo-alquilo, arilo, aril-alquilo inferior, alcenilo inferior ou alcinilo inferior. Hetarilo é especialmente piridilo, tienilo, indolilo, furanilo ou benzotriazolilo que na posição 1 está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, hidroxí ou por alcoxi inferior, e é especialmente 1-alquil inferioro-1H-benzotriazolilo.

Tienilo é, por exemplo 2- ou 3-tienilo e preferencialmente 2-tienilo.

Piridilo é, por exemplo, 2- 3- ou 4-piridilo, preferencialmente 3- ou 4-piridilo e especialmente 3-piridilo.

Furanilo é, por exemplo, 2- ou 3-furanilo e preferencialmente 3-furanilo.



Indolilo é, por exemplo 3-indolilo.


benzotriazolilo é, por exemplo 4-, 5-, 6- ou 7-benzotriazolilo, preferencialmente 5, 6- ou 7-benzotriazolilo, e especialmente 6-benzotriazole.

benzofuranilo é, por exemplo 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuranilo, preferencialmente 4-benzofuranilo.

Alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$  formado pelos grupos  $R_1$  e  $R_2$  é preferencialmente um radical  $-(CH_2)_n-$ , em que  $n$  é 4, 5 ou 6, especialmente 4 ou 5; por exemplo 1,4-butileno ou especialmente 1,5-pentileno pode também estar substituído por exemplo por alquilo inferior.

Alcoxi inferior substituído é, por exemplo, alcoxi inferior que está substituído por halogéneo, hidroxí, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, arilo, tienilo, furanilo, piridilo, ariloxi, ariltio ou por ciclo-alquilo. No caso dos grupos (halo, hidroxí, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, ariloxi e ariltio)-alcoxi inferior, o átomo de oxigénio do grupo alcoxi inferior está preferencialmente separado do substituinte por pelo menos dois átomos de carbono.

Alquilo inferior substituído é, por exemplo, alquilo inferior que está substituído por hidroxí, halogéneo, alcanoi-loxi inferior, aril, carboniloxi alcoxi inferior, alceni-loxi inferior, alquiltio inferior, ariltio, alquil-sulfonilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, amino, alquilamino inferior ou



di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, amino, alquil-amino inferior ou por di-alquilamino inferior.

Alcanoil(oxi) inferior é, por exemplo, formil(oxi), acetil(oxi), propionil(oxi), n-butiril(oxi), pivaloil(oxi) ou valeroil(oxi).

Alquilsulfonilo inferior é por exemplo, metilsulfonilo.

Quando R e R<sub>o</sub> em conjunto localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo, eles formam uma estrutura de naftaleno em conjunto com o anel de benzeno.

Aril-alquiltio inferior é, por exemplo, fenil-alquiltio inferior e especialmente benziltio.

Ariltio é, por exemplo, feniltio.

Alquiltio inferior é, por exemplo metiltio ou etiltio.

Alcenilo inferior é, por exemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2- ou 3-metileno ou 3-butenilo.

Alcinilo inferior é, por exemplo, propargilo ou 2-butenilo.

Alcilideno inferior é, por exemplo, metilideno ou etilideno.



Ciclo-alquilo é preferencialmente ciclo-alquilo  $C_3-C_8$  especialmente  $C_5-C_6$ , que entendido como indicativo de conter 3 a 8 e 5 a 6 átomos de carbono do anel respectivamente. Contudo, pode também estar substituído por exemplo por alquilo inferior.

Ciclo-alquilo inferior é, por exemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo ou 2-ciclo-hexiletilo.

Sais dos compostos de acordo com o invento são especialmente sais farmacologicamente aceitáveis não tóxicos. Por exemplo, compostos de fórmula (I) que têm grupos básicos, podem formar sais por adição ácida, por exemplo com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, ou com ácidos sulfônicos ou carboxílicos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido fumárico ou ácido metanosulfônico, ou com amino-ácidos, como arginina ou lisina. Compostos de fórmula (I) que têm um grupo ácido, por exemplo 1-tetrazolilo, formam por exemplo, sais de amônio ou de metal, como sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou de cálcio, e sais de amônio com amônia ou com aminas orgânicas adequadas como alquilaminas inferiores, por exemplo, trietilamina, hidroxi-alquilaminas inferiores, por exemplo 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos por exemplo éster de 2-dietilamino-etilo do ácido 4-aminobenzoico, alquilenos-aminas inferior, por exemplo 1-etilpiperidina, ciclo-alquilaminas, por exemplo diciclo-hexilamina, ou benzilaminas, por exemplo N,B'-dibenziletilenodiamina, dibenzilamina ou benzil-B-feniletilamina. Compostos de fórmula (I) que têm um grupo ácido e um grupo básico podem também estar na forma de sais internos, isto

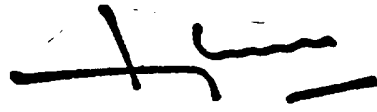
é dizer na forma zwitteriônica.

Para fins do isolamento ou purificação é também possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Unicamente sais não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis são usados terapêuticamente e estes são por conseguinte, preferidos.

Os compostos de fórmula (I) de acordo com o invento têm propriedades valiosas, especialmente farmacologicamente úteis. Em particular, eles selectivamente inibem o enzima aromatase em mamíferos, incluindo humanos. Como um resultado, a conversão metabólica de androgénio em oestrogénos é inibida. Os compostos de fórmula (I) são por isso adequados, por exemplo, para o tratamento de doenças dependentes do oestrogénio, incluindo cancro do peito dependente do oestrogénio, especialmente em mulheres pós-menopausa. Eles são também úteis, por exemplo no tratamento da ginecomastia, isto é dizerr no desenvolvimento do peito no homem, devido à aromatização dos esteroides estar inibida.

Estas acções podem ser demonstradas em testes in vitro ou in vivo, preferencialmente em mamíferos, por exemplo em porquinhos da Índia, ratos, ratinhos, gatos, cães ou macacos. A dosagem usada está por exemplo, na gama de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg preferencialmente desde 0,001 a 1 mg/kg.

A inibição in vitro da actividade da aromatase pode ser demonstrada por exemplo, usando o método descrito em J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974). Para além disso valores de  $CI_{50}$  para a inibição da aromatase podem ser obtidos in vitro a partir de estudos enzimocinéticos relacionados com a inibição da conversão de 4-



<sup>14</sup>C-oestrone em microsomas da placenta humana. Os valores de  $CI_{50}$  dos compostos de acordo com o invento são de cerca de  $10^{-9}$  M no mínimo.

In vivo, a inibição da aromatase pode ser demonstrada, por exemplo pela supressão do teor em oestrogéne do ovário em ratos fêmea que são injectados, em primeiro lugar com gonadotrofina de soro de égua e depois, dois dias mais tarde, com gonadotrofina do córion humano, depois no dia seguinte tratada p.o. com um composto do invento e, 1 hora depois, com androstenodiona. Um outro método possível de determinação da inibição da aromatase in vivo é descrita a seguir; androstenodiona (30 mg/kg subcutaneamente) é administrada sozinha ou em conjunto com um composto do invento (oralmente ou subcutaneamente) durante um período de 4 dias, em ratos fêmea sexualmente imaturos. Depois da quarta administração os ratos foram sacrificados e a úteros foram isolados e pesados. A inibição da aromatase é determinada pela extensão à qual a hipertrofia do útero, causada pela administração da androstenodiona sozinha é evitada ou reduzida pela administração simultânea do composto do invento. A dose mínima eficaz dos compostos do invento em testes in vivo é aproximadamente desde 0,001 a 1 mg/kg

A actividade anti-tumor, especialmente no caso de tumores dependentes do oestrogéne pode ser demonstrada in vivo por exemplo em tumores de mamíferos induzidos por DMBA, em ratos Sprague Dawley fêmea [ver, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160, 296-301 (1979)]7. A administração de compostos do invento origina uma regressão de tumores e também suprime a ocorrência de novos tumores em doses diárias de cerca de 1 mg/kg p.o. e superiores.

Além disso, os compostos de fórmula (I) não tem acção inibitória na quebra de cadeia lateral do colesterol e não induzem hipertrofia das glandulas suprarenais como é demonstrado por investigações orgânicas endócrinas.

Por conta das suas propriedades farmacológicas como inibidores extramamente selectivos da enzima aromatase, os compostos de fórmula (I) são adequados por exemplo, para o tratamento de doenças dependentes do oestrogene, como tumores do peito (cancro do peito), endometriose, trabalho de parto prematuro ou tumores endométricos em mulheres ou ginecosmatia nos homens.

O invento preferencialmente relaciona-se com compostos de fórmula (I), em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo, que está insubstituido ou substituido na posição 5 por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior ou por alcanilo inferior;  $R_1$  e  $R_2$  são cada um, independentemente do outro, hidrogénio, alquilo inferior, que está insubstituido ou substituido por hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo, carboxi, alcoxi carbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo ou por ciano; alcenilo inferior, arilo, hetarilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo  $C_3-C_6$ , ciclo-alquilo  $C_3-C_6$ -alquilo inferior, alquiltio inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$ , que está insubstituido ou substituido por alquilo inferior, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2$ -fenileno- $-(CH_2)_n-$ , em que m e n são cada um, independentemente do outro 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituido ou substituido da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo, ou são alcilideno inferior, que está insubstituido ou mono- ou di-substituido por arilo; e R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacen-

tes do anel benzeno, formam um grupo benzo, que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo; e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo, que está insubstituído ou substituído por um ou mais substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halogéneo, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquil-amino inferior ou di-alquilamino inferior) carbonilo, ciano, alcanilo inferior, benzoílo, alquil-sulfonilo inferior e (amino alquilamino inferior ou di-alquilamina inferior) sulfonilo; e nas definições anteriores hetarilo é um radical heterocíclico aromático do grupo que consiste em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, iso-indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo e isoquinolilo, cujo radical está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a definição anterior de arilo; e seus sais.

Preferência especial é dada aos compostos de fórmula (I), em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, que está insubstituído ou substituído por hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior (amino, alquilamino inferior ou di-alquil-amino inferior)-carbonilo ou por ciano; alcenilo 1 inferior arilo, hetarilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo  $C_3-C_6$  ciclo-alquilo  $C_3-C_6$ -alquilo inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$  que está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2$ -fenileno-

$-(CH_2)_n-$  em que m e n são cada um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo, ou são alcilideno inferior, que está insubstituído ou mono ou di-substituído; e R e R<sub>o</sub> são cada um, independentemente do outro, hidrogênio ou alquilo inferior; ou R e R<sub>o</sub> em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo; e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo que está insubstituído ou substituído por um ou dois substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halogéneo, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanoil inferior, benzoilo, alquil-sulfonilo inferior e (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo; e nas definições anteriores hetarilo é um radical heterocíclico aromático do grupo que consiste em tienilo, indolilo, piridilo, furilo e benzofuranilo cujo radical está insubstituído ou substituído por desde 1 a 3 substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano e halogéneo, ou é benzotriazolilo que na posição 1 está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, hidroxí ou por alcoxi inferior; e seus sais.

Preferência é dada especialmente a compostos de fórmula (I) em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são cada um independentemente do outro, hidrogênio, alquilo inferior, que está insubstituído ou substituído por alcóxicarbonilo inferior; fenilo que está insubstituído ou substituído por ciano, halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior ou por hidroxí-alquilo inferior, tienilo,

piridilo, 1-alkil inferior-1H-benzotriazolilo; fenil-alkilo inferior, que no anel fenilo está insubstituido ou substtuido por ciano; alkiltio inferior ou feniltio; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto, são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_5$  ou um grupo de  $-CH_2-1,2\text{-fenileno-}CH_2-$ , e R e  $R_0$  são hidrogénio; ou R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo; e seus sais.

Preferência muito especial é dada a compostos de fórmula (I), em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo,  $R_1$  é hidrogénio, alkilo inferior, fenilo, que está insubsttuido ou substituido por ciano, halogéneo, alcoxi inferior ou por alkilo inferior; ou fenil-alkilo inferior; e R,  $R_0$  e  $R_2$  são hidrogénio e seus sais.

Também preferido são os compostos de fórmula (I) em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  é hidrogénio, alkilo inferior, que está insubstituido ou substtuido por hidroxi, alcoxi inferior, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, (amino, alkilamino inferior ou di-alkilamino inferior)carbonilo ou por ciano; alcenilo inferior, arilo, hetarilo, aril-alkilo inferior, ciclo-alkilo  $C_3-C_6$ , ciclo-alkil  $C_3-C_6$ -alkilo inferior, alkiltio inferior, ariltio ou aril-alkiltio inferior;  $R_2$  é hidrogénio, ou  $R_1$  ou  $R_2$  em conjunto, são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$  que está insubstituido ou substituido por alkilo inferior, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2\text{-fenileno-}(CH_2)_n-$ , em que m e n são cada um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituido ou substituido da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo, ou são alcileno inferior, que está insubstituido ou mono- ou di-substituido por arilo; e R e  $R_0$  são cada um independentemente do outro hidrogénio ou alkilo inferior; ou R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos

de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição de arilo; e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo que está insubstituído ou substituído por um substituinte do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidróxi, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halogéneo, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanóilo inferior, benzóilo, alquil-sulfonilo inferior e (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo; e nas definições anteriores hetarilo é um radical heterocíclico aromático do grupo que consiste em tienilo, piridilo, furilo e benzofuranilo, cujo radical está insubstituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano e halogéneo, ou é benzotriazolilo que na posição 1 está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, hidróxi ou por alcoxi inferior; e seus sais.

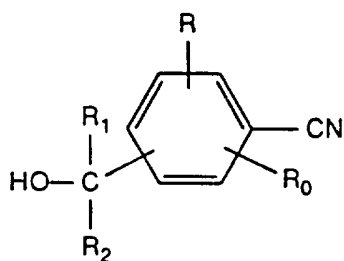
Preferência especial é dada a compostos de fórmula (I) em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  é hidrogénio, alquilo inferior que está insubstituído ou substituído por alcóxicarbonilo inferior, fenilo que está insubstituído ou substituído por ciano, halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior ou por hidróxi-alquilo inferior, tienilo, piridilo, fenil-alquilo inferior, que no anel fenilo está insubstituído ou substituído por ciano; alquiltio inferior ou feniltio;  $R_2$  é hidrogénio; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_5$  ou um grupo  $-CH_2-1,2$ -fenileno- $CH_2$ ; e R e  $R_0$  são hidrogénio; ou R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo; e seus sais.

Menção especial deve ser feita aos sub-grupos seguintes de um grupo de compostos de fórmula (I): (a) compostos de fórmula (I), em que o radical tetr é 2-tetrazolilo; (b) compostos de fórmula (I), em que o radical Tetr é 1-tetrazolilo; (c) compostos de fórmula (I), em que o radical  $-CR_1R_2$  (Tetr) está ligado na posição p em relação ao grupo ciano; (d) compostos de fórmula (I) em que  $R_2$  é hidrogénio, (e) compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  é fenilo que está insubstituído ou mono-substituído por ciano, halogéneo, alcoxi inferior ou por alquilo inferior e  $R_2$  é hidrogénio, (f) compostos de fórmula (I) em que R e  $R_0$  são hidrogénio.

O invento relaciona-se especialmente com compostos específicos descritos nos Exemplos e com seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O composto de fórmula (I) pode ser preparado numa maneira conhecida per se por exemplo por

(a) reacção de um derivado esterificado reactivo de um composto de fórmula (II),



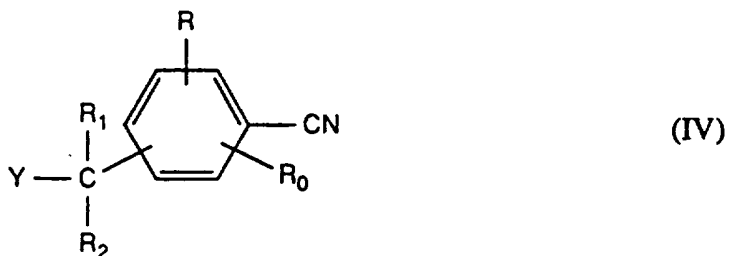
(II)

em que R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (III)



em que Tetr é tetrazolilo, l ou com um seu derivado com N protegido, ou

(b) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que tetr é l-tetrazolilo, num composto de fórmula (IV)



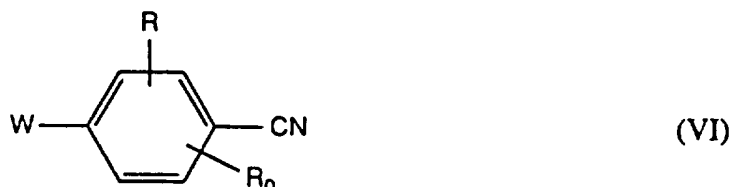
em que Y é um radical que pode ser convertido em l-tetrazolilo e R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I) conversão de Y em l-tetrazolilo, ou

(c) reacção de um composto de fórmula (V)



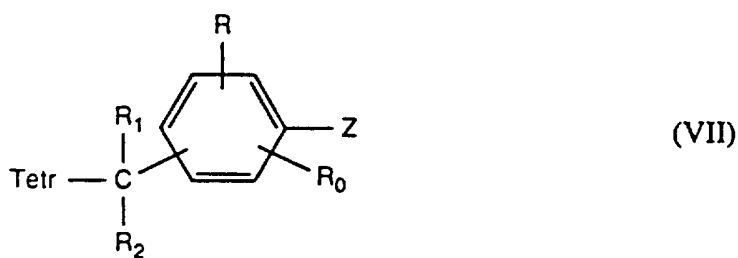
~~Handwritten signature or mark~~

em que Tetr,  $R_1$  e  $R_2$  são como definidos na fórmula (I), num meio básico, com um composto de fórmula (VI)



em que W é um grupo facilmente libertável e R e R<sub>0</sub> são como definidos na fórmula (I), ou

(d) num composto de fórmula (VII)



em que Z é um radical que pode ser convertido num ciano e Tetr, R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I) conversão do radical Z num grupo ciano; e/ou, se desejado conversão do composto resultante de fórmula (I) num composto diferente de fórmula (I) e/ou, se desejado, conversão de um sal resultante num composto livre ou num sal diferente e/ou se desejado, conversão de um composto livre resultante de fórmula (I) num sal, e/ou separação de uma mistura resultante

te de fórmula (I) num sal, e/ou separação de uma mistura resultante de compostos isoméricos de fórmula (I) nos isómeros individuais.

Na descrição mais detalhada dos processos 5a), (b), (c) e (d) se não for indicado de outro modo, os símbolos Tetr, R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são cada um como definido na fórmula (I).

Processo (a):

Num composto de fórmula (II) um derivado esterificado reactivo do grupo hidroximetilo -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>OH é hidroximetilo (insubstituído ou substituído) que foi esterificado por um grupo facilmente libertável, por exemplo alquil inferior- ou aril-sulfoniloximetilo, como metil-sulfoniloximetilo ou p-tolueno-sulfoniloximetilo, ou halometilo, por exemplo, clorometilo, bromometilo ou iodometilo.

Se tetrazole for usado como o composto de fórmula (III) na reacção de acordo com o processo (a) então é normalmente obtido misturas de compostos de fórmula (I) em que Tetr é 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo ou 5-tetrazolilo, que podem ser rapidamente separados, por exemplo por cromatografia. Em alguns casos, por utilização de compostos de fórmula (III), em que um certo átomo de azoto do anel foi protegido por um grupo protector, é possível obter selectivamente unicamente um dos compostos em questão.

grupos protectores adequados para um átomo de azoto do anel num composto de fórmula (III) são, por exemplo, tri-alquilsililo inferior, por exemplo trimetilsililo, alcanóilo inferior, por exemplo acetilo, di-alquilaminocarbonilo inferior, por exemplo dimetilaminocarbonilo, ou triarilmetilo, por exemplo trifenilmetilo.

A reacção de condensação de acordo com o processo (a) é conhecido per se e corresponde a uma reacção de N-alquilação vulgar, que é realizada, por exemplo, sem a adição de bases ou, preferencialmente na presença de bases, por exemplo carbonato de potássio, de sódio, trietilamina ou piridina.

Derivados esterificados reactivos dos compostos de fórmula (II) são conhecidos per se ou são obtidos, por exemplo, numa maneira conhecida per se a partir dos compostos hidroximetilo correspondentes, por esterificação. Os compostos hidroximetilo podem ser obtidos por exemplo por redução, por exemplo com  $\text{LiAlH}_4$  ou com hidreto de di-isobutilaluminio, a partir dos compostos carboxi ou dos alcoxi inferior-carbonilo correspondentes. Os últimos são conhecidos per se ou podem ser preparados analogamente a ácidos cianobenzóicos conhecidos ou seus esteres.

A reacção de acordo com o processo (a) é usado especialmente para a preparação de compostos de fórmula (I) em que R,  $R_1$  e  $R_2$  são hidrogénio.

Processo (b):

Um radical Y que pode ser convertido em l-tetrazolilo é por exemplo isociano ( $-N^{(+)} = C^{(-)}$ ) ou amino.

Compostos de fórmula (IV), em que Y é isociano (isonitrilos) são convertidos nos compostos l-tetrazolilo correspondentes de fórmula (I), por exemplo, por reacção com ácido hidrazoico ou, especialmente com um seu sal, por exemplo um metal alcalino ou azida de amónio.

Compostos de fórmula (IV) em que Y é amino são convertidos nos compostos l-tetrazolilo correspondentes de fórmula (I) por exemplo, por reacção com ácido hidrazoico ou, especialmente, com um seu sal, e com um éster de tri-álquil inferior do ácido ortofórmico, por exemplo éster de trietilo do ácido ortofórmico.

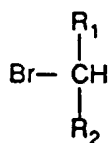
Isonitrilos de fórmula (IV) são preparados, por exemplo, a partir de derivados esterificados reactivos análogos dos compostos de fórmula (II), em que o grupo  $-CR_1R_2Oh$  esterificado é, por exemplo, bromometilo insubstituído ou  $\alpha, \alpha'$ -substituído. Os últimos são convertidos nos isonitrilos desejados de fórmula (IV) numa maneira conhecida per se por exemplo, ou directamente com cianeto de prata num solvente polar ou, por exemplo, por em primeiro lugar reagí-los com hexametenotetramina (urotropina) para formar os compostos aminometilo insubstituídos ou  $\alpha, \alpha'$ -substituídos correspondentes (= compostos de fórmula (IV) em que Y = amino), que são depois convertidos nos isonitrilos desejados de fórmula (IV) numa maneira conhecida per se por exemplo, por reacção com diclorocarbano (por exemplo obtido a partir de clorofórmio e KOH conc.).

Processo (c):

Um grupo facilmente libertável W num composto de fórmula (VI) é por exemplo, halogéneo, alquilsulfoniloxi inferior ou arilsulfoniloxi e preferencialmente fluor.

Bases adequadas para a reacção de acordo com o processo (c) são especialmente bases fortes por exemplo di-isopropilamina de litio, hidreto de um metal alcalino, alcanolato inferior de um metal alcalino, por exemplo terc.-butanolato de potássio, ou uma amina terciária fortemente básica, por exemplo 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (DBN).

Os compostos de partida de fórmula (V) são obtidos, por exemplo, por reacção de um composto de fórmula (VIII)



(VIII)

com tetrazole.

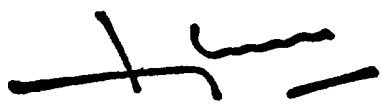
Processo (d):

Processo (d) é realizado de acordo com métodos conhecidos para a introdução do grupo nitrilo.

Num composto de fórmula (VII) radicais Z que podem ser convertidos em ciano incluem, por exemplo hidrogénio, grupos hidroxí esterificados, por exemplo halogéneo, especialmente cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfoniloxi, por exemplo tolueno-sulfoniloxi, benzeno-sulfoniloxi ou metil-sulfoniloxi; sulfo-(-SO<sub>3</sub>H), amino carboxi, carboxi, na forma de um derivado funcional, por exemplo aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo inferior, por exemplo terc.-butilaminocarbonilo, ou haloformilo, por exemplo cloro- ou bromo-formilo (-COCl, -COBr), formilo na forma de um derivado funcional, por exemplo hidroxí-iminometilo ou halomagnésio, por exemplo iodo-, bromo- ou cloro-magnésio.

Compostos de fórmula (I) podem ser obtidos de acordo com o processo (d) por exemplo, através das reacções seguintes:

A reacção de um composto de fórmula (VII), em que Z é hidrogénio para formar o nitrilo correspondente de fórmula (I) é efectuada, por exemplo, de acordo com o método conhecido de C. Friedel, F.M. Crafts e P. Karrer com cloreto de cianogeno (CLCN) ou brometo de cianogeno, ou de acordo com o método de J. Houben e W. Fischer por exemplo com tricloroacetónitrilo. O catalisador normal tricloreto de alumínio, é vantajosamente usado aqui. Nestas reacções cloreto de hidrogénio ou brometo de hidrogénio é libertado, que pode ser removido de mistura reaccional através da adição de uma base, preferencialmente uma amina, por



exemplo trietilamina ou piridina.

Na reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é halogéneo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, para formar um nitrilo correspondente de fórmula (I), por exemplo, usando um sal de cianeto, especialmente cianeto de sódio ou de potássio ou, preferencialmente, cianeto de cobre (I). Solventes preferidos para esta reacção são piridina, quinolina, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona e triamida do ácido hexametilfosfórico. Temperaturas elevadas, especialmente a temperatura de refluxo da mistura reaccional, são preferidas.

A conversão de um composto de fórmula (VII) em que Z é sulfoniloxi, por exemplo p-tolueno-sulfoniloxi, benzeno-sulfoniloxi ou metil-sulfoniloxi num nitrilo de fórmula (I) foi realizada, por exemplo, por reacção com um cianeto de um metal alcalino, preferencialmente cianeto de sódio ou de potássio. Temperaturas elevadas especialmente a temperatura de refluxo da mistura reaccional são preferidas.

A reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é amino, para a formação de um nitrilo de fórmula (I), é efectuada em vários estágios. Primeiro por exemplo, um sal de diazónio é preparado, por exemplo, por reacção do composto amino com um nitrito de um metal alcalino, preferencialmente nitrito de potássio. O sal de diazónio pode depois ser reagido ainda in situ usando a conhecida reacção de Sandmeyer, por exemplo, com cianeto de cobre (I) ou com um complexo de cianeto, preferencialmente cianeto de amónio de cobre de potássio, ou com uma quantidade catalítica de pó de cobre precipitado na altura na presença de um cianeto de um metal alcalino, por exemplo cianeto de sódio ou de potássio.

A reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é carboxi, para a formação de um nitrilo de fórmula (I), pode ser realizada por exemplo, por reacção com um isocianato de cloro-sulfonilo em, por exemplo, dimetilformamida, de acordo com o método de R. Grafin *Angew. Chem.* 80, 183 (1968).

A reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é carboxi na forma de um derivado funcional, por exemplo na forma de aminocarbonilo ou alquilaminocarbonilo inferior, vantajosamente terc.-butilaminocarbonilo, para a formação de um nitrilo de fórmula (I) pode ser realizada, por exemplo com um agente de desidratação forte, por exemplo, óxido fosforoso (V), cloreto de fosforilo, cloreto de tionilo, fosgeno ou cloreto de oxalilo. A desidratação pode preferencialmente ser realizada na presença de uma base. Uma base adequada é, por exemplo, uma amina, por exemplo, uma amina terciária, por exemplo uma tri-alquilamina inferior, como trimetilamina, trietilamina ou etildi-isopropilamina, ou uma arilalquilamina, por exemplo, N,N-dimetilanilina, ou uma amina terciária cíclica, por exemplo, um alquilmorfolina inferior, por exemplo N-metilmorfolina, ou, por exemplo, uma base do tipo piridina, por exemplo piridina ou quinolina.

A reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é formilo, para a formação de um nitrilo de fórmula (I) é realizada, por exemplo, por conversão do grupo formilo num derivado funcional, reactivo por exemplo hidroximinometilo, e conversão desse grupo num grupo ciano, usando um agente de desidratação. Um agente de desidratação adequado é um dos agentes de desidratação inorgânicos mencionados acima, por exemplo cloreto fosforoso (V), ou preferencialmente um anidrido de um ácido orgânico, por exemplo o anidrido de um ácido alcanóico inferior

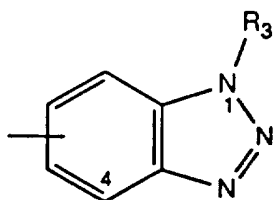
*[Handwritten signature]*

por exemplo anidrido acético. A conversão do grupo formilo num grupo hidroxí-iminometilo é efectuada, por exemplo, por reacção com um sal de hidroxilamina, preferencialmente o hidrocloreto.

Um composto de fórmula (VII) em que Z é formilo, pode também ser convertido directamente no nitrilo correspondente de fórmula (I), por exemplo, por reacção com O,N-bis-(trifluoro-acetil)-hidroxilamina, na presença de uma base, por exemplo piridina, de acordo com o método de D.T. Mowry, Chem. Revs. 42, 251 (1948).

A reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é halomagnésio por exemplo, iodo-bromo- ou cloro-magnésio, para a formação de um nitrilo correspondente de fórmula (I) é realizada, por exemplo, por reacção de um haleto de magnésio de fórmula (VII) em que Z é um grupo halomagnésio, é preparado através de processos normais, por exemplo, por reacção de um composto de fórmula (VII) em que Z é halogéneo, por exemplo cloro, bromo ou iodo com magnésio, por exemplo em éter seco.

Compostos de fórmula (VII) em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo, R<sub>1</sub> é um radical benzotriazolilo de fórmula (1)



(1)



em que  $R_3$  é como definido acima na fórmula (1),  $R$ ,  $R_0$  e  $R_2$  são hidrogénio ou  $R$  e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, e  $Z$  é cloro ou bromo, e seus sais, são intermediários valiosos para a preparação dos compostos ciano correspondentes de fórmula (I). Além disso, como os compostos de fórmula (I) eles são eficazes como inibidores da aromatase e o invento relaciona-se também com estes compostos.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em compostos diferentes de fórmula (I).

Por exemplo, compostos de fórmula (I), em que  $R_1$  e  $R_2$  são hidrogénio podem ser convertidos por reacção com um derivado funcional reactivo de  $R_1$  ou  $R_2$  ( $R_1 \neq H$ ,  $R_2 \neq H$ ) em compostos de fórmula (I), em que um dos radicais  $R_1$  e  $R_2$  é hidrogénio e o outro dos radicais  $R_1$  e  $R_2$  é outro do que hidrogénio.

Compostos de fórmula (I), em que um dos radicais  $R_1$  e  $R_2$  é hidrogénio e o outro dos radicais  $R_1$  e  $R_2$  é outro do que hidrogénio podem ser por sua vez ser convertidos, por reacção com um derivado funcional reactivo de  $R_1$  ou  $R_2$  ( $R_1 \neq H$ ,  $R_2 \neq H$ ) em compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  e  $R_2$  são outros do que hidrogénio.

Além disso, compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  e  $R_2$  são hidrogénio podem ser convertidos por reacção com um derivado funcional reactivo de  $R_1$  ou  $R_2$  ( $R_1 \neq H$ ,  $R_2 \neq H$ ) ou com um derivado bifuncional de um radical formado por  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto, em compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  e  $R_2$  são outros do que hidrogénio e em que ou  $R_1$  é idêntico a  $R_2$  ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto formam um radical como definido na fórmula (I).

Derivados funcionais de  $R_1$  e/ou  $R_2$  são, por exemplo derivados de halogénio, por exemplo, derivados de cloro ou de bromo, ou derivados sulfoniloxi por exemplo alquil-sulfoniloxi inferior ou aril-sulfoniloxi.

As reacções de condensação correspondentes são realizadas numa maneira conhecida per se, por exemplo per, em primeiro lugar, preparação de um carbanião do composto de fórmula (I) em que  $R_1 = R_2 = H$  ou  $R_1 = H, R_2 \neq H$  ou  $R_1 \neq H, R_2 = H$ , na presença de uma base forte, por exemplo di-isopropilamina de lítio, hidreto de um metal alcalino, alcanolato inferior de um metal alcalino como terc.-butanolato de potássio, ou uma amina terciária fortemente básica, como 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN) preferencialmente sob uma atmosfera de gás protector, por exemplo, sob uma atmosfera de azoto, e num solvente inerte, por exemplo dimetilformamida, e depois reacção do carbanião deste modo preparado, com um derivado funcional de  $R_1$  ou  $R_2$  ou  $R_1 + R_2$ .

Para compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  e/ou  $R_2$  são 4-cianofenilo, um derivado reactivo adequado é p-fluorobenzonitrilo. A reacção é depois realizada da mesma maneira como o descrito para o processo (c). Para compostos em que  $R_1$  ou  $R_2$  é (alquilo inferior, arilo ou aril-alquilo inferior)tio derivados reactivos adequados são os di-sulfuretos correspondentes, por exemplo di-sulfureto de dimetilo, di-sulfureto de difenilo ou di-sulfureto de dibenzilo.

Além disso, compostos de fórmula (I) em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo podem ser convertidos numa maneira idêntica, conhecida per se em compostos de fórmula (I) em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo que está

substituído na posição 5. Por exemplo, alquilação, por exemplo com haleto de alquila inferior ou haletos de aril-alquila inferior, pode ser usada para a introdução de grupos alquila inferior ou aril-alquila inferior, respectivamente. Além disso, por exemplo, acilação, por exemplo com haletos ou anidridos de ácidos alcanoicos inferiores, podem ser usados para a introdução de grupos alcanoicos inferiores.

Compostos livres de fórmula (I) que têm propriedades formadoras de sal que são obtidas de acordo com o processo, podem ser convertidos nos seus sais numa maneira conhecida per se; por exemplo, compostos com propriedades básicas podem ser convertidos, por tratamento com ácidos ou seus derivados adequados, enquanto que compostos com propriedades acidicas podem ser convertidos por exemplo por tratamento com bases ou com seus derivados adequados.

Misturas de isómeros que são obtidas de acordo com o invento podem ser separados em isómeros individuais, numa maneira conhecida per se; por exemplo racematos, podem ser separados por formação de sais com reagentes formadores de sais opticamente puros e separação da mistura diastereoisomérica resultante, por exemplo, por meio de cristalização fraccionada.

As reacções acima mencionadas podem ser realizadas sob condições reaccionais conhecidas per se, na ausência ou, normalmente na presença de solventes ou diluentes, preferencialmente aqueles solventes ou diluentes que são inertes em relação aos reagentes usados e são por conseguinte solventes, na ausência ou presença de catalizador, agentes de conservação ou agentes de neutralização, e, dependendo da natureza da reacção e/ou dos reagentes, a

temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo numa gama de temperaturas desde aproximadamente os  $-70^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente os  $200^{\circ}\text{C}$ , preferencialmente desde aproximadamente os  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente os  $150^{\circ}\text{C}$ , por exemplo no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou num vaso fechado, opcionalmente sob pressão e/ou numa atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de azoto.

Tendo em vista a relação próxima entre os compostos de fórmula (I) na forma livre e na forma de sais, aqui anteriormente e posteriormente referidos como compostos livres ou seus sais, deve ser entendido como incluindo também os sais correspondentes ou os compostos livres, respectivamente quando apropriado e conveniente.

Os compostos, incluem seus sais, podem também ser obtidos na forma de hidratos, ou seus cristais podem, por exemplo, incluir o solvente usado para cristalização.

No processo deste invento é preferível usar aqueles materiais de partida que resultam nos compostos descritos no início como sendo especialmente valiosos.

O invento relaciona-se também com aquelas formas do processo em que um composto que é obtido como intermediário, em qualquer estágio do processo, é usado como material de partida e os passos do processo restantes são realizados, ou em que um material de partida é formado sob as condições reaccionais ou é usado na forma de um derivado por exemplo um seu sal.



O presente invento relaciona-se também com preparações farmacêuticas que contêm um dos compostos farmacêuticamente activos de fórmula (I) como ingrediente activo. Preparações para administração entérea, especialmente oral, e para administração parenteral são especialmente preferidos. As preparações contêm o ingrediente activo sozinho ou, preferencialmente, em conjunto com um suporte farmacêuticamente aceitável. A dosagem do ingrediente activo depende da doença a ser tratada e na espécie, sua idade, peso e condição individual, e também no modo de administração.

As preparações farmacêuticas contêm desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% de ingrediente activo, formas de administração numa forma de dosagem simples preferencialmente contendo desde aproximadamente 1% a aproximadamente 90% de ingrediente activo e formas de administração que não são formas de dosagem simples, preferencialmente contendo desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de ingrediente activo. Formas de dosagem unitárias, como drageias, comprimidos ou cápsulas contêm desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo.

As preparações farmacêuticas deste invento são preparadas numa maneira conhecida per se por exemplo por meio de processos de mistura convencional, granulação, preparação de medicamentos, dissolução ou liofilização. Por exemplo, preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente activo com um ou mais suportes sólidos, opcionalmente granulação da mistura resultante e, se desejado, processamento da mistura ou dos grânulos, se necessário com a adição de complementos adicionais, para a formação de comprimidos ou de núcleos de drageias.



Suportes adequados são especialmente agentes de enchimento, por exemplo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfato de cálcio, por exemplo fosfato de tricalcio ou hidrogeno-fosfato de cálcio, também agentes de aglutinação como amidos (por exemplo, amido de milho, de trigo, de arroz ou de batata, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona e/ou se desejado, agentes de desintegração como os amidos acima mencionados, também amido de carboximetilo, polivinilpirrolidona com ligação cruzada, ácido alginico a um seu sal, como alginato de sódio. Componentes adicionais são especialmente agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo ácido silicico, talco, ácido esteárico ou seus sais, como estearato de magnésio ou de cálcio e/ou polietileno-glicol, ou seus derivados.

Núcleos de drageias podem ser fornecidos como revestimentos adequados, que podem ser resistentes aos sucos gástricos, sendo usados inter alia com soluções de açúcar concentrado que podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno-glicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de laca, em solventes orgânicos adequados ou em misturas de solventes, ou, para a produção de revestimentos que são resistentes aos sucos gástricos, soluções de preparações de celulose adequados, como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Colorantes ou pigmentos podem ser adicionados a comprimidos ou a revestimentos de drageias, por exemplo para fins de identificação ou para indicar doses diferentes do ingrediente activo.

Preparações farmaceuticas oralmente administraveis também incluem cápsulas cheias, secas, de gelatina, e também cápsulas seladas, macias que



consistem em gelatina e num plastificador, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas cheias, secas, podem conter o ingrediente activo na forma de um granulato, por exemplo em mistura com agentes de enchimento, como amido de milho, agentes de aglutinação e/ou agentes de deslizamento, como talco ou estearato de magnésio, e opcionalmente estabilizadores. Em cápsulas macias, o ingrediente activo é preferencialmente dissolvido ou suspenso num componente liquido adequado, como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno-glicóis líquidos, aos quais estabilizados podem também ser adicionados.

Outras formas orais de administração, por exemplo, xaropes preparados na maneira normal que contêm o ingrediente activo, por exemplo, na forma suspensão e numa concentração de cerca de 5% a 20%, preferencialmente cerca de 10% ou numa concentração idêntica, que fornece uma dose simples adequada, por exemplo, quando administrado em medidas de 5 ou 10 ml. Também adequado são, por exemplo, pós ou concentrados líquidos para a preparação de misturas, por exemplo em leite. Estes concentrados podem também ser embalados em quantidades de dose simples.

Preparações farmacêuticas administrável por via rectal adequada são, por exemplo supositórios, que consistem numa combinação de ingrediente activo e de uma base de supositório. Bases de supositório adequados são, por exemplo, trigliceretos sintéticos ou naturais, hidrocarbonetos de parafina, polietileno-glicóis ou alcanóis superiores.

Para administração parenteral são adequados, especialmente, soluções aquosas de um ingrediente activo na forma soluvel em água, por exemplo, na forma de um sal soluvel em água, ou suspensões de injec-



ção aquosas, que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano, e, se desejado, estabilizadores. O ingrediente activo, opcionalmente em conjunto com componentes, pode também estar na forma de um liofilato e pode ser feito numa solução antes da administração parenteral, por adição de solventes adequados.

Soluções usadas, por exemplo, para administração parenteral podem também ser usados como soluções de infusão.

O invento relaciona-se também com um método de tratamento das condições patológicas, acima mencionadas. Os compostos deste invento podem ser administrados profilacticamente ou terapêuticamente, preferencialmente na forma de preparações farmacêuticas. No caso de um indivíduo que tem um peso corporal de cerca de 70 kg a dose diária administrada vai desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, preferencialmente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de um composto do presente invento.

Os Exemplos seguintes ilustram o presente invento; as temperaturas são dadas em graus Celsius. As abreviações seguintes são usadas: éter: éter dietílico; THF = tetra-hidrofurano; hexano = n-hexano; DMSO = sulfóxido de dimetilo; DMF = dimetilformamida; CCF = = cromatografia em camada fina.

EXEMPLO 1: 4-(2-Tetrazolil)metil-benzonitrilo e 4-(1-tetrazolil)metilbenzonitrilo

6,3 g de tetrazole, 8,28 g de carbonato de potássio e 0,675 g de iodeto de potássio são adicionados, em sucessão, a uma solução de 12 g de 4-bromo-metilbenzonitrilo em 400 ml de acetona e a mistura é depois agitada, durante 19 horas, aos 40-45°; A mistura reaccional é arrefecida, filtrada e concentrada. O residuo é dividido entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água. A fase orgânica é lavada com salmoura seca sobre sulfato de sódio e depois concentrada por evaporação. Cromatografia subsequente (silica gel) origina primeiro com tolueno/acetato de etilo (2:1), 4-(2-tetrazolil)metil-benzonitrilo  $\bar{\nu}$ -C.C.F. (hexano/acetato de etilo, 1:2) R<sub>f</sub> = 0,76; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,8 (2H, s); 7,4 e 7,7 (4H, m); 8,5 (1H, s) ppm<sub>7</sub> e depois com acetato de etilo, 4-(1-tetrazolil)metil-benzonitrilo  $\bar{\nu}$ -CCF (hexano/acetato de etilo, 1:2), R<sub>f</sub> = 0,36; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,63 (2H, s); 7,4 e 7,7 (4H, m); 8,6 (1H, s) ppm<sub>7</sub>.

EXEMPLO 2: 4-~~fluor~~-(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)metil-7-benzonitrilo

Uma solução de 4,6 g de 4-~~fluor~~-(2-tetrazolil)metil-7-benzonitrilo (ver Exemplo 1) em 37 ml de DMF absoluto, é adicionado, à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos, a uma solução de 7,9 g de terc. butanolato de potássio, em 37 ml de DMF absoluto. Uma solução verde escura é agitada, durante 15 minutos e depois uma solução de 3,8 g de 4-fluorobenzonitrilo em 37 ml de DMF absoluto é adicionado durante um período de 15 minutos. A mistura reaccional castanha avermelhada, escura, é agitada durante 1,5 horas para completar a reacção, e depois diluída com 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Depois de arrefecimento aos 0°; a mistura é tornada neutra com HCl 6N, e os solventes são depois evaporados sob pressão reduzida. A resina resultante é dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água e a solução orgânica é separada e lavada novamente com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Purificação é efectuada por cromatografia em coluna [silica gel, hexano/acetato de etilo (2:1)] e cristalização subsequente a partir de éter;

P.f. 110-112°; IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2220, 1605, 1497, 1410 cm<sup>-1</sup>;  
<sup>1</sup>RMN-H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,48 e 7,92 (8H, m); 8,08 (1H, s); 9,18 (1H, s) ppm.

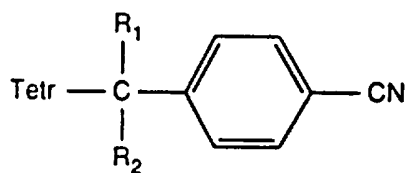
EXEMPLO 3: 1-Ciano-4-(1-tetrazolil)metil-naftaleno e 1-ciano-4-(2-tetrazolil)metil-naftaleno

420 mg de tetrazole, 553 mg de carbonato de potássio e 53 mg de iodeto de potássio são adicionados a uma solução de 985 mg de 1-ciano-4-bromometil-naftaleno, em 20 ml de acetona, e a mistura é agitada durante 3,5 horas aos 45°. Depois da mistura reaccional ter arrefecido, o solvente é destilado e o residuo é dissolvido em cloreto de metileno. A solução orgânica é lavada com água e salmoura, depois seca sobre sulfato de sódio e concentrada. Separação por cromatografia em coluna. Origina, primeiro, por eluição com tolueno/acetato de etilo (9:1), 1-ciano-4-(2-tetrazolil)metil-naftaleno, p.f. 124°  $\bar{\nu}$  IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 3052, 2225, 1592, 1516 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,62 (2H, s), 7,6 e 8,2 (2H, m); 7,83 (2H, m); 8,2 e 8,33 (2H, m); 9,02 (1H, s) ppm<sub>7</sub> e depois com tolueno/acetato de etilo (3:1), 1-ciano-4-(1-tetrazolil)metilnaftaleno, p.f. 171°  $\bar{\nu}$  IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 3050, 2227, 1516, 1482 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>RMN-H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6,36 (2H, s); 7,5 e 8,2 (2H, m); 7,85 (2H, m); 8,2 e 8,37 (2H, m), 9,6 (1H, s) ppm.

*[Handwritten signature]*

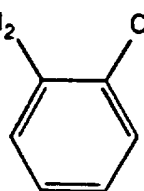
EXEMPLO 4:

Numa maneira análoga descrita nos Exemplos anteriores é também possível preparar os compostos seguintes:



(I)

*Handwritten signature or mark*

	Tetr	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IV (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) [cm <sup>-1</sup> ]
(a)	2-tetrazolil	2-cianofenilo	H	2222,1593
(b)	2-tetrazolil	4-clorofenilo	H	2224,1596
(c)	2-tetrazolil	4-metoxifenilo	H	2222,1594
(d)	2-tetrazolil	3-piridilo	H	2226,1597
(e)	2-tetrazolil	2-tienilo	H	2228,1600
(f)	2-tetrazolil	3-tienilo	H	2225,1597
(g)	2-tetrazolil	fenilo	H	2225,1599
(h)	2-tetrazolil	CH <sub>3</sub>	H	2228,1602
(i)	2-tetrazolil	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2226,1600
(j)	2-tetrazolil	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2225,1601
(k)	2-tetrazolil	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	2225,1601
(l)	2-tetrazolil	isopropilo	H	2226,1598
(m)	2-tetrazolil	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	2225,1599
(n)	2-tetrazolil	feniltio	H	2228,1596
(o)	2-tetrazolil	4-metilfenilo	H	2225,1598
(p)	2-tetrazolil	4-hidroximetilfenilo	H	3520,2226,1596
(q)	2-tetrazolil	benzilo	H	2224,1598
(r)	2-tetrazolil	4-cianobenzilo	H	2225,1600
(s)	2-tetrazolil	metiltio	H	2224,1602
(t)	2-tetrazolil	2-etoxicarboniletilo	H	2225,1740,1602
(u)		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		2223,1597
(v)	2-tetrazolil			2224,1597
(w)	2-tetrazolil	4-cianofenilo	CH <sub>3</sub>	2226,1600
(x)	2-tetrazolil	fenilo	fenilo	2228,1598
(y)	2-tetrazolil	4-cianofenilo	2-etoxicarboniletilo	2226,1738,1600

EXEMPLO 5: 4- $\alpha$ -(1-Metil-1H-benzotriazol-6-il)-(2-tetrazolil)metilbenzonitrilo

1-Cloro-4- $\alpha$ -(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)-(2-tetrazolil)-metilbenzeno é reagido com cianeto de cobre (I) originando o composto em epigrafe.

O composto de partida é preparado da seguinte forma:

(a) Éster de metilo do ácido 1-metil-1H-benzotriazole-6-carboxílico

Éster de metilo do ácido benzotriazole-6-carboxílico é reagido com iodeto de metilo, originando o composto em epigrafe (em adição aos compostos isoméricos 2-metil-2H e 3-metil-3H).

O composto em epigrafe é obtido na forma pura por cromatografia.

(b) Ácido 1-metil-1H-benzotriazole-6-carboxílico

O éster de metilo (a) é hidrolizada com NaOH, originando o composto em epigrafe.

Em alternativa, o composto em epigrafe pode ser também obtido a partir do composto de dimetilo do Exemplo 6a, por oxidação com  $\text{KMnO}_4$ .

(c) 6-(4-clorobenzoil)-1-metil-1H-benzotriazole

O ácido carboxílico (b) é convertido no cloreto de ácido correspondente, com cloreto de tionilo e depois reagido com clorobenzeno e com  $\text{AlCl}_3$ , originando o composto em epigrafe.

(d) 6-<sup>1</sup>-(4-Clorofenil)-1-hidroximetil-1-metil-1H-benzotriazole

O composto ceto (c) é reduzido com boro-hidreto de sódio, originando o composto em epigrafe.

Em alternativa, o composto em epigrafe pode ser obtido a partir do composto de bromometilo do Exemplo 6b, por (1) oxidação com sulfóxido de dimetilo, para a formação de 6-formil-1-metil-1H-benzotriazole e (2) reacção do último composto com 1-cloro-4-cloro-magnésio-benzeno (composto Grignand).



(e) 6- $\bar{1}$ -(4-clorofenil)-1-clorometil $\bar{7}$ -1-metil-1H-benzotriazole

O álcool (d) é reagido com tricloreto fosforoso, originando o composto em epigrafe.

(f) 1-Cloro-4- $\bar{\alpha}$ -(1-metil-1H-benzotriazole-6-il)-(2-tetrazolil)metil $\bar{7}$ benzeno

O composto de clorometilo (e) é reagido com tetrazole, originando o composto em epigrafe.

EXEMPLO 6: 4- $\alpha$ -(1-Metil-1H-benzotriazol-6-il)-(2-tetrazolil)metilbenzotrilo

1-Metil-6-(2-tetrazolil)metil-1H-benzotriazole é reagido com terc.-butanolato de potássio em DMF absoluto e com 4-fluorobenzonitrilo, originando o composto em epigrafe.

O composto de partida é preparada do seguinte modo:

(a) 1,6-Dimetil-1H-benzotriazole

6-Metilbenzotriazole é reagido com iodeto de metilo, originando o composto em epigrafe (em adição aos compostos isoméricos 2-metil-1H e 3-metil-3H). O composto em epigrafe é obtido na forma pura por cromatografia.

(b) 6-Bromometil-1-metil-1H-benzotriazole

O composto de dimetilo (a) é reagido com N-bromosuccinimida, originando o composto em epigrafe.

(c) 1-Metil-6-(2-tetrazolil)metil-1H-benzotriazole

O composto de bromometilo (b) é reagido com tetrazole, originando o composto em epigrafe.

EXEMPLO 7: (a) 4- $\alpha$ -(4-Cianofenil)-(1-tetrazolil)metil-7-benzonitrilo e (b) 4- $\alpha$ -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)-metil-7-benzonitrilo

0,07 ml de trietilamina é adicionado a uma solução de 197 mg de 4- $\alpha$ -(4-cianofenil)-metil-sulfoniloximetil-7-benzonitrilo em 1 ml de DMF, 35 mg de tetrazole são adicionados à suspensão laranja resultante, que é depois agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Mais 0,07 ml de trietilamina é adicionado e a mistura é agitada durante mais umas 5,75 horas, à temperatura ambiente e depois durante 23 horas, aos 50°. A mistura resultante reaccional é diluída com acetato de etilo, lavada quatro vezes com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub>, malha 230-400, tolueno a tolueno/acetato de etilo 7:3) origina primeiro 4- $\alpha$ -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)metil-7-benzonitrilo, p.f. 110-112° (como no Exemplo 2) e depois 4- $\alpha$ -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)metil-7-benzonitrilo CCF (tolueno/acetato de etilo 1:1).

R<sub>f</sub> = 0,28; IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2220, 1605, 1497, 1460, 1405 cm<sup>-1</sup>;  
<sup>1</sup>RMN-H (CDCl<sub>3</sub>): = 7,47 e 7,94 (8H,m); 7,7 (1H, s); 9,6 (1H,s) ppm.

o material de partida é preparado do seguinte modo:

4,4'-Dicianobenzofenona: 8,13 g de CuCN são adicionados a uma solução de 5,1 g de 4,4'-dibromobenzofenona em 90 ml de DMF e a mistura é agitada ao refluxo durante 13 horas. Depois de arrefecimento, a mistura reaccional é diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com solução de etilenodiamina aquosa a 50%, duas vezes com água e depois três vezes com salmoura, seca e concentrado. Cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub>, tolueno a tolueno/acetato de etilo 95:5) origina o composto em epigrafe cristalino; CCF (tolueno/acetato de etilo 9:1) R<sub>f</sub> = 0,34; IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2220, 1670, 1605, 1405 cm<sup>-1</sup>.

4-(4-Cianofenil)-hidroximetilbenzonitrilo:

Enquanto se dá o arrefecimento com gelo, 125 mg de NaBH<sub>4</sub> é adicionado a uma suspensão de 820 mg de 4,4'-dicianobenzofenona em 35 ml de metanol e a mistura é agitada durante 40 minutos. A mistura reaccional é depois neutralizada com ácido acético e concentrado in vacuo. O residuo é dividido entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água, e a fase orgânica é separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O residuo cristalino é recristalizado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo P.f. 158º; IV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3580, 2220, 1605, 1495 cm<sup>-1</sup>.

4- $\bar{\alpha}$ -(4-Cianofenil)-metil-sulfoniloximetil $\bar{7}$ -benzonitrilo:

Uma suspensão de 117 mg de 4- $\bar{\alpha}$ -(4-cianofenil)-hidroximetil $\bar{7}$ -benzonitrilo em 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  é arrefecido aos  $0^\circ\text{C}$ , e depois 0,078 ml de cloreto de mesilo (= cloreto de metanosulfonilo) e 0,070 ml de trietilamina são adicionados em sucessão. Depois de umas outras 5 horas aos  $0^\circ$ , o banho de arrefecimento é removido e a mistura é agitada, durante 2 horas, à temperatura ambiente, para completar a reacção. A mistura reaccional é retirada com acetato de etilo, lavada com solução de acetato de sódio aquoso, frio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. A substância em bruto é usada sem outra purificação; IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2220, 1605, 1365, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLO 8:

10.000 comprimidos são preparados contendo cada comprimido 5 mg de ingrediente activo, por exemplo um dos compostos preparados nos Exemplos 1-7.

Composição:

Ingrediente activo	50,00 g
Lactose	2535,00 g
Amido de milho	125,00 g
Poli-etileno-glicol 6000	150,00 g
Estearato de magnésio	40,00 g
Água purificada	quantum satis

Processo:

Todos os constituintes em pó são passados através de uma peneira de dimensão de malha de 0,6 mm. Depois o ingrediente activo, a lactose, o estearato de magnésio e metade do amido são misturados, em conjunto, num misturador adequado. A outra metade do amido é suspenso em 65 ml de água e a suspensão resultante é adicionada a uma solução fervente de polietileno-glicol em 260 ml de água. A pasta resultante é adicionada à mistura em pó e depois granulada, se necessário, com a adição de mais água. O granulado é seco, durante a noite, aos 35°C forçado a atravessar uma peneira de dimensão de malha de 1,2 mm e prensado para a formação de comprimidos que têm uma ranhura para a quebra do comprimido.

EXEMPLO 9:

1000 cápsulas são preparadas, contendo cada cápsula 10 mg de ingrediente activo, por exemplo um dos compostos preparados nos Exemplos 1-7:

Composição:

Ingrediente activo	10,00 g
Lactose	207,00 g
Amido modificado	80,00 g
Estearato de magnésio	3,00 g

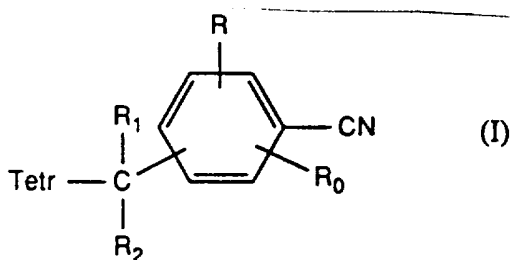
Processo:

Todos os constituintes em pó são passados através de uma peneira de dimensão de malha de 0,6 mm. Depois, num misturador adequado, o ingrediente activo é misturado primeiro, com estearato de magnésio e depois com a lactose e o amido até ficar homogéneo. Cápsulas de gelatina dura No.2 são cada uma cheias com 300 mg de mistura resultante, usando uma máquina para o enchimento de cápsulas.

*[Handwritten signature]*

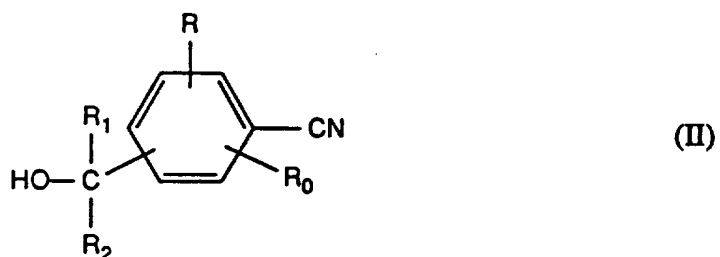
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), e de seus sais,



em que tetr é tetrazolilo; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são cada um independentemente do outro, hidrogénio, alquilo inferior substituído ou insubstituído, alcenilo inferior, arilo heteroarilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior, alquiltio inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> em conjunto são alcileno de cadeia linear C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está insubstituído ou substituído, ou são um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2-fenileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, em que m e n são cada um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou di-substituído por arilo; e R e R<sub>0</sub> são cada um, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo inferior; ou R e R<sub>0</sub> em conjunto localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído, caracterizado por compreender:

(a) a reacção de um derivado esterificado reactivo de um composto de fórmula (II),

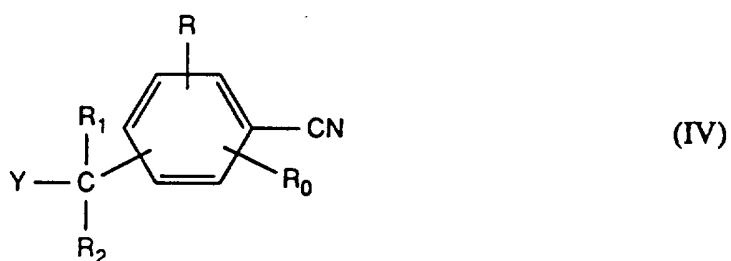


em que R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (III),



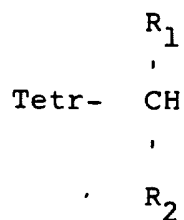
em que Tetr é tetrazolilo, ou com um seu derivado N-protegido ou

(b) para a preparação de compostos de fórmula (I), em que Tetr é 1-tetrazolilo, num composto de fórmula (IV),

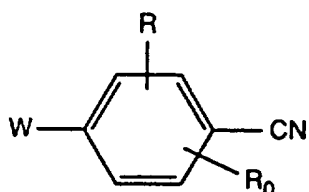


em que Y é um radical que pode ser convertido em 1-tetrazolilo e R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I), a conversão de Y em 1-tetrazolilo, ou

(c) a reacção de um composto de fórmula (V)



em que Tetr, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definido na fórmula (I), num meio básico com um composto de fórmula (VI),

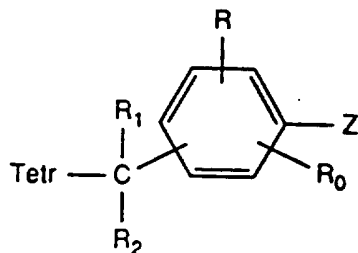


(VI)

em que W é um grupo facilmente separável e R e R<sub>0</sub> são como definidos na fórmula (I), ou

(d) num composto de fórmula (VII),

~~\_\_\_\_\_~~



(VII)

em que Z é um radical que pode ser convertido em ciano e tetr, R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como definidos na fórmula (I), a conversão do radical Z num grupo ciano; e/ou, se desejado a conversão de um composto resultante de fórmulas (I) num composto diferente de fórmula (I), e/ou se desejado, a conversão de um sal resultante num composto livre ou num sal diferente e/ou se desejado, a conversão de um composto livre resultante de fórmula (I) num sal, e/ou a separação de uma mistura resultante dos compostos isoméricos de fórmula (I) nos isômeros individuais.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos de fórmula (I) e seus sais em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo que está insubstituído ou substituído na posição 5 por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, ou por alcanóilo inferior; R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são cada um independentemente do outro hidrogênio; alquilo inferior quer está insubstituído ou substituído por hidróxi, alcoxi inferior, halogéneo, carboxi, alcoxi carbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo ou por ciano; alcenilo inferior, arilo, hetarilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciclo-alquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo inferior, alquiltio inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> em conjunto são alcileno de cadeia linear C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, que está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, ou são um grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2-fenileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, em que m e n são cada



um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído da mesma forma como fenilo de acordo com a posterior definição de arilo, ou são alcileno inferior, que está insubstituído ou mono- ou di-substituído por arilo; e R e R<sub>o</sub> são cada um, independentemente do outro hidrogénio ou alquilo inferior; ou R ou R<sub>o</sub> em conjunto localizados em carbonos adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição do arilo e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo, que está insubstituído ou substituído por um ou mais substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halogénico, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanóilo inferior, benzoílo, alquil-sulfanilo inferior e (amino-alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo; e nas definições anteriores hetarilo é um radical heterocíclico aromático do grupo que consiste em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazinilo, indolilo, iso-indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo e isoquinolilo, cujo radical está insubstituído ou substituído da mesma maneira como fenilo de acordo com a definição de arilo anterior.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) e seus sais em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo

$R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente do outro, hidrogénio; alquilo inferior, que está insubstituído ou substituído por hidróxi, alcoxi inferior, halogénio, carboxi, alcoxi-carbonilo inferior (amino, alquilamino inferior ou di-alquil-amino inferior)-carbonilo ou por ciano; alcanóilo inferior, arilo, heterilo, aril-alquilo inferior, ciclo-alquilo  $C_3-C_6$  ciclo-alquil  $C_3-C_6$ -alquilo inferior, alquiltio inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$ , que está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2$ -fenileno- $(CH_2)_n-$ , em que  $m$  e  $n$  são cada um, independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído da mesma maneira como fenilo de acordo com a posterior definição de arilo, ou são alcilideno inferior, que está insubstituído ou mono- ou di-substituído por arilo; e  $R$  e  $R_0$  são cada um, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo inferior; ou  $R$  e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno formam um grupo benzo, que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como o fenilo de acordo com a posterior definição do arilo; e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo, que está insubstituído ou substituído por um ou dois substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidróxi, alcanóiloxi inferior, nitro, amino, halogénio, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbóilo inferior, (amino, alquil-amino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanóilo inferior, benzóilo, alquil-sulfonilo inferior e (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo; e nas definições anteriores heterilo é um radical heterocíclico do grupo que consiste em tienilo, indolilo, piridilo, furilo e benzofuranilo, cujo radical está substituído ou insubstituído por desde 1 a 3 substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior ciano e halogénio, ou é benzotriazolilo que na posição 1



está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, hidróxi ou por alcoxi inferior.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos de fórmula (I) e seus sais em que tetr é 1 ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  e  $R_2$  são cada um, independentemente do outro, hidrogénio; alquilo inferior que está insubstituído ou substituído por alcóxicarbonilo inferior; fenilo que está insubstituído ou substituído por ciano, halogéneo, alcoxi inferior, alquilo inferior ou por hidróxi-alquilo inferior; tienilo; piridilo; 1-alquil inferior-1H-benzotriazolilo; fenil-alquilo inferior que no anel fenilo está substituído ou substituído por ciano; alquiltio inferior ou feniltio; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto, são alcilideno de cadeia linear  $C_4-C_5$  ou um grupo  $-CH_2-1,2$ -fenileno- $CH_2-$ ; e  $R$  e  $R_0$  são hidrogénio; ou  $R$  e  $R_0$  em conjunto em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula (I) e seus sais em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo,  $R_1$  é hidrogénio, alquilo inferior; fenilo que está insubstituído ou substituído por ciano, halogéneo, alcoxi inferior ou por alquilo inferior; ou fenil-alquilo inferior; e  $R$ ,  $R_0$  e  $R_2$  são hidrogénio.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula (I) e seus sais em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  é hidrogénio; alquilo inferior que está insubstituído ou substituído por hidróxi, alcoxi inferior, halogéneo, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior) carbonilo ou por cia-

no; alcenilo inferior, arilo, hetarilo, aril-alquilo inferior ciclo-alquilo  $C_3-C_6$ , ciclo-alquil  $C_3-C_6$ -alquilo inferior alquiltio inferior, ariltio ou aril-alquiltio inferior;  $R_2$  é hidrogénio; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_6$ , que está insubstituído por alquilo inferior, ou são um grupo  $-(CH_2)_m-1,2\text{-fenileno-}(CH_2)_n-$ , em que  $m$  e  $n$  são cada um independentemente do outro, 1 ou 2 e 1,2-fenileno está insubstituído ou substituído da mesma maneira como fenilo de acordo com a posterior definição de arilo ou são alcilideno inferior que está insubstituído ou mono- ou di-substituído por arilo; e  $R$  e  $R_0$  são cada um, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo inferior, ou  $R$  e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacentes do anel de benzeno, formam um grupo benzo que está insubstituído ou substituído da mesma maneira como definido de acordo com a posterior definição de arilo; e nas definições anteriores arilo é em cada caso fenilo que está insubstituído ou substituído por um substituinte do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, hidroxí, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halogénico, trifluorometilo, carboxi, alcocarbonilo, inferior (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanoil inferior, benzoílo, alquil-sulfonilo inferior e (amino, alquilamino inferior ou di-alquilamino inferior)-sulfonilo; e nas definições anteriores hetarilo é um radical heterocíclico aromático do grupo que consiste em tienilo, indolilo, piridilo, furilo e benzofuranilo, cujo radical está insubstituído ou substituído por 1 ou 2 substituintes do grupo que consiste em alquilo inferior alcoxi inferior, ciano e halogénico, ou é benzotriazolilo que na posição 1 está insubstituído ou substituído por alquilo inferior, hidroxí ou alcoxi inferior.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula (I) e seus sais em que tetr é 1- ou 2-tetrazolilo;  $R_1$  é hidrogénio, alquilo inferior que está insubstituído ou substituído por alcóxicarbonilo inferior; fenilo que está insubstituído ou substituído por ciano, halogéneo, alcóxi inferiores, alquilo inferior ou por hidróxi-alquilo inferior, tienilo, piridilo, fenil-alquilo inferior que o anel de fenilo está insubstituído ou substituído por ciano; alquiltio inferior ou feniltio;  $R_2$  é hidrogénio; ou  $R_1$  e  $R_2$  em conjunto são alcileno de cadeia linear  $C_4-C_5$  ou um grupo  $-CH_2-1,2$ -fenileno- $CH_2$ ; e R e  $R_0$  em conjunto, localizados em átomos de carbono adjacente do anel de benzeno, formam um grupo benzo.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem 4-(2-tetrazolil)metil-benzonitrilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem 4-(1-tetrazolil)metil-benzonitrilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem 4- $\overline{\alpha}$ -(4-cianofenil)-2-tetrazolil)metil $\overline{\alpha}$ benzonitrilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.


11a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem 4- $\overline{\alpha}$ -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)metil $\overline{\alpha}$ benzonitrilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12a. - Processo para a preparação de uma preparação farmacêutica, caracterizado por compreender a incorporação de um composto, que é obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, na referida preparação uma percentagem de 0,1 a 95%.

13a. - Processo de para a utilização de um composto que é obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, para o tratamento terapêutico do corpo humano, caracterizado por compreender a administração do composto activo numa dosagem diária de desde 0,5 a 100 mg.

14a. - Método de utilização de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se utilizar o referido composto como inibidor da aromatase.

Lisboa, 12 de Julho de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORON. 10-A. 1.º  
1200 LISBOA