(11) Número de Publicação: **PT 1562958 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 513/04 (2007.10) ***C07D 513/18*** (2007.10)
A61K 31/437 (2007.10) ***A61K 31/439*** (2007.10)
A61P 3/00 (2007.10) ***A61P 25/00*** (2007.10)
A61P 29/00 (2007.10) ***A61P 17/00*** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.11.13**

(30) Prioridade(s): **2002.11.14 GB 0226602**
2002.11.14 GB 0226616

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.21**
166/2008

(73) Titular(es):
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL **CH**

(72) Inventor(es):
ERWIN PAUL SCHREINER **AT**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

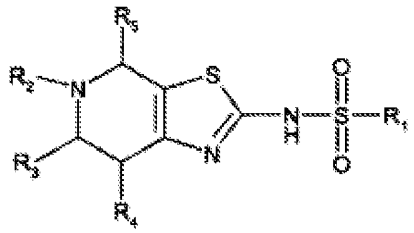
(54) Epígrafe: **N-SULFONILAMINOTIAZOLE**

(57) Resumo:

RESUMO

"N-SULFONILAMINOTIAZOLE"

N-(4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)-(C_6-C_{18})arilsulfonamidas, em que o átomo de azoto da piridina está substituído, e em que o anel da piridina possui opcionalmente uma ligação tipo ponte, útil como um fármaco relacionado com a esteróide sulfatase.



I

DESCRIÇÃO

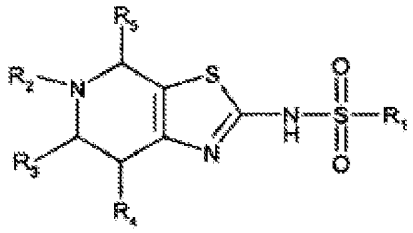
"N-SULFONILAMINOTIAZOLE"

A presente invenção refere-se a N-sulfonil-aminotiazóis, e.g. úteis no tratamento de distúrbios mediados pela acção da esteróide sulfatase.

wO 01/90094 descreve inibidores da 11-Beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 de fórmula (I).

wO 01/36398 descreve benzoxa- e benztiazóis de fórmula (I).

Em um aspecto uma tiazolo-piridina-aril-sulfonamida da presente invenção para uso fornecida pela presente invenção é um composto de fórmula



I

em que

A)

R_1	é (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,
R_2	é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo ou (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,
R_3 e R_5	juntos são (C_{1-4})alcileno, e
R_4	é hidrogénio; ou

B)

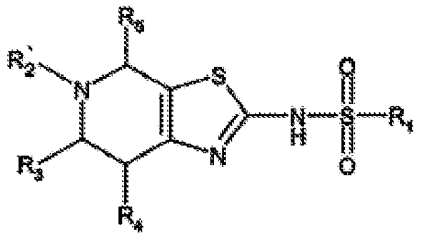
R_1	é (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,
R_2	é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo, e
R_3, R_4 e R_5	são hidrogénio.

Tiazolo-piridina-arilsulfonamidas da presente invenção, que incluem compostos de fórmula I, para uso na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado pela acção da esteróide sulfatase, são

daqui por diante designadas como "composto(s) para uso na(de acordo com) presente invenção".

Cada substituinte individual definido em uma tiazolo-piridina-sulfonamida da presente invenção pode ser por si próprio um substituinte preferido, independentemente dos outros substituintes definidos.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula I que é um composto de fórmula



II

em que

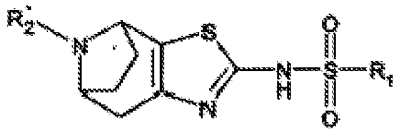
R_1 é (C_{6-18})arilo não substituído ou substituído, e.g. substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,

R_2 é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo, ou (C_{6-18})arilo não substituído ou substituído, e.g. substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo, e

R_3 e R_5 juntos são (C_{1-4})alcileno e R_4 é hidrogénio.

Em um aspecto adicional a presente invenção fornece um composto de fórmula II, que é um composto de

fórmula



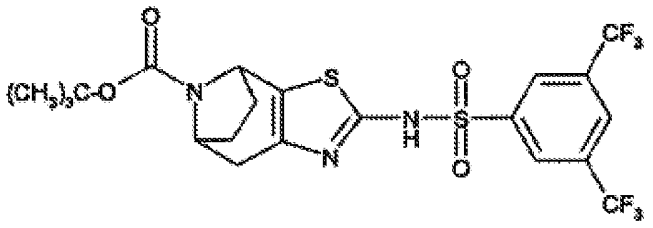
II_A

em que

R_1 é fenilo substituído por halogeno(C_{1-4})alquilo ou halogénio, e

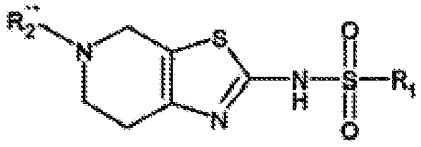
R_2 é (C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-4})alquilcarbonilo, ou fenilo não substituído ou substituído, e.g. fenilo substituído uma ou mais vezes por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo.

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula II ou II_A, que é um composto de fórmula



II_{A1}

Em um aspecto adicional a presente invenção fornece um composto de fórmula I, que é um composto de fórmula



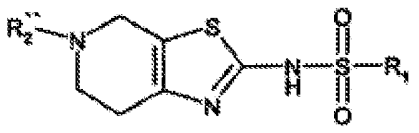
III

em que

R_1 é (C_{6-18})arilo não substituído ou substituído, e.g. substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo, e

R''_2 é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula III, que é um composto de fórmula



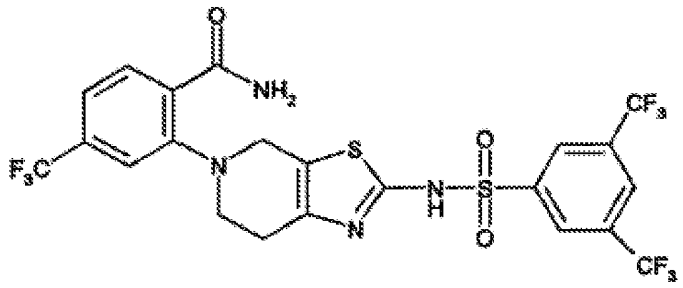
III_A

em que

R_1 é fenilo substituído uma ou mais vezes por halogeno(C_{1-4})alquilo ou halogénio, e

R''_2 é (C_{1-6})alcoxicarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-2})alquilcarbonilo, ou fenilo substituído por aminocarbonilo ou halogeno(C_{1-4})alquilo.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



III$_{A1}$

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula II, que é N-(3-tia-5,11-diaza-triciclo[6.2.1.0*2,6*]undeca-2(6),4-dien-4-il)-benzenossulfonamida.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula III, que é seleccionado do grupo que consiste em

- 2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- 2-[2-(2,3-Dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- 2-[2-(3,5-Dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- Éster terc-butílico do ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonamino)-6,7-di-hidro-4H-

tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico,

- Éster terc-butílico do ácido 2-(2,3-dicloro-benzenossulfonamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]-piridina-5-carboxílico,
- Éster terc-butílico do ácido 2-(3,5—dicloro-benzenossulfonamino)-6,7—di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]-piridina-5-carboxílico, e
- N-[5-(2-Ciclopentil-acetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonamida.

Se de outro modo não definido aqui

- (C_{6-18})arilo inclui (C_{6-18})arilo não substituído ou substituído, e.g. fenilo, por exemplo (C_{6-18})arilo, substituído uma ou mais vezes por grupos igualmente convencionais em química orgânica, e.g. que incluem aminocarcarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo.
- halogeno(C_{1-6})alquilo inclui halogeno(C_{1-4})alquilo, por exemplo CF_3,
- halogénio inclui flúor, cloro, bromo e iodo, por exemplo cloro,
- (C_{1-12})alcoxi inclui (C_{1-8})alcoxi, por exemplo (C_{1-4})alcoxi, e.g. terc. butoxi,
- (C_{3-6})cicloalquilo inclui (C_{5-6})cicloalquilo, por exemplo pentilo,
- (C_{1-6})alquilcarbonilo inclui (C_{1-4})alquilcarbonilo, por exemplo metilcarbonilo.

Compostos fornecidos pela presente invenção, por exemplo compostos de fórmula II, II_A, II_{A1}, III, III_A e III_{A1}, são daqui por diante designados como "composto(s) de (de acordo com) a presente invenção". Cada substituinte individual definido atrás em um composto da presente invenção pode ser por si próprio um substituinte preferido, independentemente dos outros substituintes definidos. Um composto de fórmula II inclui compostos de fórmulas II_A e II_{A1}. Um composto de fórmula III inclui compostos de fórmulas III_A e III_{A1}.

Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, e.g. em forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção na forma de um sal.

Um composto para uso na presente invenção pode ser usado em qualquer forma, em forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

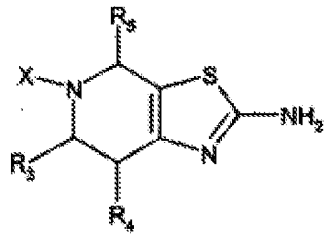
Um sal de um composto da presente invenção ou de um composto para uso na presente invenção inclui um sal farmaceuticamente aceitável, e.g. que inclui sais de metais, e sais ácidos de adição. Sais de metais incluem por exemplo sais alcalinos ou sais alcalinoterrosos, e.g.

sódio, sais ácidos de adição incluem sais de um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção com um ácido, e.g. HCl.

Um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção em forma livre pode ser convertido em um composto correspondente na forma de um sal; e vice versa. Um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção em forma livre ou na forma de um sal e na forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente em forma livre ou na forma de um sal em forma não solvatada; e vice versa.

Um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção pode existir na forma de isómeros e das suas misturas. Misturas isoméricas, e.g. que incluem misturas enantioméricas ou diasteroméricas, podem ser separadas quando apropriado, e.g. de acordo com um método igualmente convencional, para obter isómeros puros. A presente invenção inclui um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica.

Em um aspecto adicional a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto da presente invenção, e.g. ou um processo para a produção de um composto para uso na presente invenção, que compreende fazer reagir uma 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina, e.g. de fórmula



IV

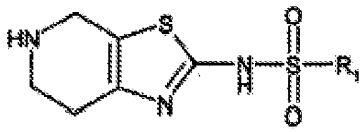
em que X possui o significado de R_2, R_2' ou R_2'' como definido atrás e R_3, R_4 e R_5 são como definidos atrás, com um sulfonil-halogeneto apropriado, e.g. cloreto, por exemplo um composto de fórmula R_1-SO_2Cl, em que R_1 é como definido atrás, para obter um composto da presente invenção, e.g. ou um composto para uso na presente invenção.

Em uma forma de realização preferida da presente invenção um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção pode ser preparado pelos passos que se seguem

a. reacção de um composto de fórmula IV, em que X é terc. butoxicarbonilo e R_3, R_4 e R_5 são como definido atrás, com um composto de fórmula R_1-SO_2Cl, em que R_1 é como definido atrás, para obter um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III, em que R_1, R_3, R_4 e R_5 são como definido atrás e X é terc. butoxicarbonilo, e

b. clivagem do grupo terc. butoxicarbonilo, e.g. por tratamento com HCl etéreo, para obter um composto de

fórmula



V

em que R_1 é como definido atrás, e.g. na forma de um sal, por exemplo um cloridrato,

c. ou reacção de um composto de fórmula V

c1. com um fluoreto de fenil (substituído) para obter um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III, em que R_1 é como definido atrás e R_2, R_2' ou R_2'' é um fenilo (substituído), ou

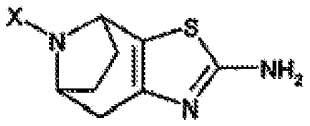
c2. com um (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonil-halogeneto, e.g. cloreto, para obter um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III, em que R_1 é como definido atrás e R_2, R_2' ou R_2'' é (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo, e

d. isolamento de um composto de fórmula I ou fórmula III obtido a partir da mistura de reacção.

Compostos de fórmulas IV e V são úteis como um intermediário para a preparação de um composto de fórmula I ou de fórmula III. Um composto de fórmula IV também forma parte da presente invenção.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

um processo para a produção de um composto da presente invenção, e.g. ou um composto para uso na presente invenção, que compreende a reacção de uma 4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il-amina, e.g. de fórmula

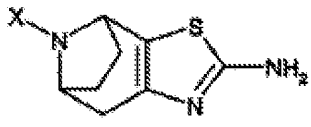


VI

em que X possui o significado de R_2' como definido atrás, com um sulfonil-halogeneto, e.g. cloreto, por exemplo um composto de fórmula R_1-SO_2Cl, em que R_1 é como definido atrás, para obter um composto da presente invenção, e.g. ou um composto para uso na presente invenção, e.g. um composto de fórmula I ou de fórmula II.

Compostos de fórmula VI e VII são úteis como um intermediário para a preparação de um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III, e também formam parte da presente invenção.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula

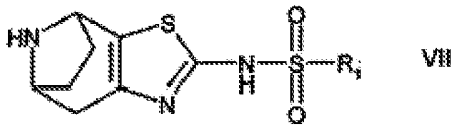


VI

em que X possui o significado de R_2' como definido atrás, e.g. na forma de um sal, por exemplo um cloridrato, e.g.

como um intermediário na preparação de um composto de fórmula I ou fórmula II.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



VII

em que R_1 é como definido atrás, e.g. na forma de um sal, por exemplo um cloridrato, e.g. como um intermediário na preparação de um composto de fórmula I ou de fórmula II.

As reacções atrás são reacções de acilação e podem ser levadas a cabo como apropriado, e.g. em solvente apropriado e a temperaturas apropriadas, e.g. de acordo, e.g. analogamente, com um método igualmente convencional ou como descrito aqui.

Um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III pode ser convertido no seu sal de sódio e.g. por tratamento de um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III em forma de base livre com NaOH, e.g. em EtOH, para obter um composto de fórmula I ou de fórmula II ou de fórmula III, em que o azoto do grupo sulfonamida está na forma de um anião com Na como um catião.

Um composto de fórmula IV pode ser obtido como

apropriado, e.g. de acordo, e.g. analogamente, com um método igualmente convencional, e.g. por reacção de uma piperidona N-substituída com cianamida na presença de enxofre em um solvente polar, e.g. piridina.

Qualquer composto descrito aqui, e.g. que incluem os compostos da presente invenção, ou compostos para uso na presente invenção, e intermediários na sua preparação, e.g. que incluem compostos de fórmulas IV, V, VI ou VII, podem ser preparados como apropriado, e.g. de acordo, e.g. analogamente, com um método igualmente convencional, e.g. ou como especificado aqui.

Em um intermediário da presente invenção, grupos funcionais, se presentes, opcionalmente podem estar na forma protegida ou na forma de um sal, se um grupo para formação de um sal está presente. Grupos de protecção, opcionalmente presentes, podem ser removidos em um estádio apropriado, e.g. de acordo, e.g. analogamente, com um método igualmente convencional.

Hormonas esteroidais em particular tecidos estão associados com várias doenças, por exemplo tumores da mama, do endométrio e da próstata e distúrbios da unidade pilossebácea, e.g. acne, alopecia androgenética e hirsutismo. Percursores importantes para a produção local destas hormonas esteróides são 3-O-sulfatos de esteróides que são dessulfatados pela enzima esteróide sulfatase nos tecidos alvo. A inibição desta enzima resulta nos níveis

locais reduzidos das correspondentes hormonas esteroidais activas, que é previsto ser de relevância terapêutica. Além disso, os inibidores da esteróide sulfatase podem ser úteis como agentes imunossupressores, e têm mostrado aumentar a memória quando libertados no cérebro.

O acne é uma doença polietiológica causada pela actuação recíproca de numerosos factores, por exemplo hereditariedade, sebo, hormonas, e bactéria. O factor mais importante causador do acne é a produção de sebo; em quase todos os doentes de acne as glândulas sebáceas são maiores e mais sebo é produzido do que em pessoas com pele saudável. O desenvolvimento da glândula sebácea e a extensão da produção de sebo é controlada hormonalmente por androgenénios, por esse motivo, os androgénios desempanham um papel crucial na patogénese do acne. No homem, existem duas fontes majoritárias que fornecem androgénios aos tecidos alvo: (i) os gónadas que segregam testosterona, (ii) as adrenais que produzem desidroepiandrosterona (DHEA) que é segregada como o conjugado de sulfato (DHEAS). A testosterona e o DHEAS são ambos convertidos no androgénio mais activo, di-hidrotestosterona (DHT), no tecido alvo, e.g. na pele. Existe evidência que estas vias de síntese local da DHT na pele são mais importantes do que o fornecimento directo com androgénios activos da circulação. Por esse motivo, a redução dos níveis endógenos dos androgénios no tecido alvo por inibidores específicos deveria ser de benefício terapêutico no acne e na seborreia. Além disso, abre a prespectiva para tratar estes

distúrbios através de modulação de níveis de andrgénios locais por tratamento tópico, em vez de influenciar os níveis de hormonas circulantes por terapêuticas sistémicas.

Alopecia androgenética masculina é muito comum nas raças brancas, sendo responsável por cerca de 95% de todos os tipos de alopecia. O padrão de calvície masculina é causado por um número aumentado de folículos pilosos no couro cabeludo entrarem na fase telógena e pela fase telógena durar mais. É uma perda de cabelo geneticamente determinada causada pelos androgénios. Elevada DHEA do soro mas níveis de testosterona normais têm sido descritos em homens com queda de cabelo comparado com controlos de não queda de cabelo, que implica que a produção androgénia em tecido alvo é importante em alopecia androgénica.

O hirsutismo é o engrossamento e fortalecimento patológico de pêlos que é caracterizado por um padrão masculino de crescimento de pêlos em crianças e mulheres. O hirsutismo é induzido por androgénios, quer por formação aumentada de androgénios quer por sensibilidade aumentada do folículo piloso aos androgénios. Por esse motivo, uma terapêutica que resulta na redução de níveis endógenos de androgénios e/ou estrogénios no tecido alvo (pele) devia ser eficaz no acne, alopecia androgenética e hirsutismo.

Como descrito atrás, DHT, o androgénio mais activo, é sintetizado na pele a partir do DHEAS percursor sistémico abundante e o primeiro passo na via metabólica

desde DHEAS até DHT é a dessulfatação de DHEAS pela enzima esteróide sulfatase para produzir DHEA. A presença da enzima em queratinócitos e em fibroblastos derivados da pele tem sido descrita. O uso potencial dos inibidores da esteróide sulfatase para a redução de níveis endógenos de hormonas esteróides na pele foi confirmado pelo uso de inibidores conhecidos da esteróide sulfatase, por exemplo 3-O-sulfamato e 4-metilumbeliferil-7-O-sulfamato de estrona. Constatámos que os inibidores da esteróide sulfatase placentária também inibem a esteróide sulfatase preparada a partir quer de um queratinócito humano (HaCaT) quer de uma linha celular de fibroblastos derivada da pele humana (1 BR3GN). Esses inibidores também mostraram bloquear a esteróide sulfatase em monocamadas intactas dos queratinócitos HaCaT.

Por esse motivo, inibidores da esteróide sulfatase podem ser usados para reduzir níveis de androgénio e estrogénio na pele. Eles podem ser usados como inibidores da enzima esteróide sulfatase para o tratamento local de distúrbios androgénio-dependentes da unidade pilossebácea (por exemplo acne, seborreia, alopecia androgenética, hirsutismo) e para o tratamento local de carcinoma de células escamosas.

Além disso os inibidores não esteroidais da esteróide sulfatase espera-se serem úteis para o tratamento de distúrbios mediados pela acção de hormonas esteróides em que os produtos esteroidais da clivagem da sulfatase

desempenham um papel. Indicações para esta nova espécie de inibidores incluem distúrbios androgénio-dependentes da unidade pilossebácea (por exemplo acne, seborreia, alopecia androgenética, hirsutismo); tumores estrogénio- ou androgénio-dependentes, por exemplo carcinoma de células escamosas e neoplasmas, e.g. da mama, do endométrio, e da próstata; doenças imflamatórias e autoimunes, por exemplo artrite reumatóide, diabetes tipo I e II, lúpus eritematoso sistémico, esclerose múltipla, miastenia grave, tiroidite, vasculite, colite ulcerativa, e doença de Crohn, psoríase, dermatite de contacto, doença enxerto versus hospedeiro, eczema, asma e rejeição de órgão a seguir a transplantação. Os inibidores da esteróide sulfatase são também úteis para o tratamento de cancro, especialmente para o tratamento de cancros estrogénio- e androgénio-dependentes, por exemplo cancro da mama e do endométrio e carcinoma de células escamosas, e cancro da próstata. Os inibidores da sulfatase esteróide são também úteis para o aumento da função cognitiva, especialmente no tratamento de demência senil, incluindo doença de Alzheimer, pelo aumentodo dos níveis de DHEAS no sistema nervoso central.

As actividades dos compostos na inibição da actividade da esteróide sulfatase podem ser ilustradas nos sistemas de ensaio que se seguem:

Purificação de esteróide sulfatase humana

A placenta humana é obtida pouco depois do parto e despida de membranas e tecidos conjuntivos. Para armazenamento, o material é congelado a -70°C. Depois de descongelação, todos os passos adicionais são levados a cabo a 4°C, enquanto os valores de pH são ajustados a 20°C. 400 g do tecido é homogeneizado em 1,2 L de tampão A (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, sacarose 0,25M). O homogenato obtido é centrifugado a 10.000xg durante 45 minutos. O sobrenadante é posto de lado e o sedimento obtido é re-homogeneizado em 500 mL de tampão A. Depois de centrifugação, os dois sobrenadantes obtidos são combinados e submetidos a ultracentrifugação (100.000xg, 1 hora). O sedimento obtido é suspenso novamente no tampão A e a centrifugação é repetida. O sedimento obtido é suspenso em 50 mL de 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 e armazenado a -20°C até processamento adicional.

Depois de descongelação, os microssomas são recolhidos por ultracentrifugação (como descrito atrás) e são suspensos em 50 mL de tampão B (10 mM Tris-HCl, pH 7, 0,1 mM de EDTA, 2 mM de 2-mercaptoetanol, Triton X-100 a 1%, aprotinina a 0,1%). Depois de 1 hora em gelo com agitação suave, a suspensão é centrifugada (100.000xg, 1 hora). O sobrenadante que contem a actividade da enzima é recolhido e o pH é ajustado a 8,0 com 1 M Tris. A solução obtida é aplicada a uma coluna de hidroxiapatite (2,6x20cm) e equilibrada com tampão B, pH 8,0. A coluna é lavada com

tampão B a uma velocidade de fluxo de 2 mL/min. A actividade é recuperada através do fluxo. O combinado é ajustado a pH 7,4 e submetido a cromatografia em uma coluna de sepharose-concanavalina A (1,6x10 cm) equilibrada em tampão C (20 mM Tris-HCl, pH 7,4, triton X-100 a 0,1%, NaCl 0,5 M). A coluna é lavada com tampão C, e a proteína ligada é eluída com metilmanósido a 10% em tampão C. As fracções activas são combinadas e dialisadas contra o tampão D (Tris-HCl 20 mM, pH 8, EDTA 0,1 mM, Triton X-100 a 0,1%, glicerol a 10% (v/v)).

O retentado obtido é aplicado a uma coluna de sepharose azul (0,8x10 cm) equilibrada com o tampão D; essa coluna é lavada e a eluição é levada a cabo com um gradiente linear do tampão D a NaCl 2 M em tampão D. As fracções activas são combinadas, concentradas como requerido (Centricon 10), dialisadas contra o tampão D e armazenadas em alíquotas a -20°C.

Ensaio de Esteróide Sulfatase Humana

É sabido que esteróide sulfatase humana purificada não só é capaz de clivar sulfatos de esteróides, mas também cliva facilmente sulfatos de arilo por exemplo sulfato de 4-metilumbeliferilo que é usado no presente sistema de ensaio como um indicador activo. Misturas de ensaio são preparadas por distribuição consecutiva das soluções que se seguem nos poços das placas brancas de microtitulação:

1) 50 µL de solução de substrato (1,5 mM de sulfatode 4-metilumbeliferilo em 0,1 M Tris-HCl, pH 7,5)
2) 50 µL de diluição de composto de ensaio em 0,1 M Tris-HCl, pH 7,5, Triton X-100 a 0,1% (soluções mãe dos compostos de ensaio são preparadas em DMSO; concentrações finais do solvente na mistura de ensaio não excede 1%)
3) 50 µL de diluição de enzima (aproximadamente 12 unidades de enzima/mL).

Nós definimos uma unidade de enzima como a quantidade de esteróide sulfatase que hidrolisa 1 nmole de sulfato de 4-metilumbeliferilo por hora a uma concentração inicial de substrato de 500 µM em 0,1 M Tris-HCl, pH 7,5, Triton X-100 a 0,1%, a 37°C.

As placas são incubadas a 37°C durante 1 hora. Depois a reacção é parada pela adição de 100 µL de NaOH 0,2 M. A intensidade da fluorescência é determinada em um instrumento Titertek Fluoroskan II com λ_{ex} = 355 nm e λ_{em} = 460 nm.

Cálculo dos valores relativos de IC_{50}

A partir dos dados da intensidade da flourescência (I) obtida a diferentes concentrações (c) do composto de ensaio no ensaio da esteróide sulfatase humana como descrito atrás, a concentração que inibe a actividade enzimática para 50% (IC_{50}) é calculada usando a equação:

$$I = \frac{I_{100}}{1 + (c / IC_{50})^{S}}$$

em que I_{100} é a intensidade observada na ausência de inibidor e s é um factor de declive. O sulfamato de estrona é usado como um composto de referência e os seu valor de IC_{50} é determinado em paralelo a todos os outros compostos de ensaio. Os valores relativos de IC_{50} são definidos como se segue:

$$\text{rel } IC_{50} = \frac{IC_{50} \text{ do composto de ensaio}}{IC_{50} \text{ da sulfamato de estrona}}$$

De acordo com o nosso ensaio e cálculo o sulfamato de estrona mostra um valor de IC_{50} de aproximadamente 60 nM.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção mostram actividade nesse ensaio descrito.

Ensaio CHO/STS

Células CHO transfectadas estavelmente com esteróide sulfatase humana (CHO/STS) são inoculadas em placas de microtitulação. Depois de alcançarem aproximadamente 90% de confluência, são incubadas durante a

noite com concentrações progressicas de substâncias de ensaio (e.g. compostos da presente invenção ou compostos para uso na presente invenção). Elas são depois fixadas com paraformaldeído a 4% durante 10 minutos à temperatura ambiente e lavadas 4 vezes com PBS, antes de incubação com 100 µL/poço de sulfato de 4-metilumbeliferil (MUS) 0,5 mM, dissolvido em 0,1 M Tris-HCl, pH 7,5. A reacção da enzima é levada a cabo a 37°C durante 30 minutos. Depois 50 µL/poço de solução de paragem (1 M Tris-HCl, pH 10,4) são adicionados. As soluções de reacção da enzima são transferidas para placas brancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA) e lidas em um leitor de fluorescência Fluoroskan II com placas de microtitulação. Os ensaios em branco dos reagentes são subtraídos de todos os valores. Para ensaios de fármacos, as unidades de fluorescência (FU) são divididas pelas leituras de densidade óptica depois da coloração da proteína celular com sulfor-hodamina B (OD_{550}), de modo a rectificar para variações em número de células. Os valores de IC_{50} são determinados por interpolação linear entre dois pontos em alinhamento. Em cada ensaio com inibidores, 3-O-sulfamato de esterona é injectado como um composto de referência, e os valores de IC_{50} são normalizados para o 3-O-sulfamato de esterona (relativo IC_{50} = IC_{50} do composto / IC_{50} de 3-O-sulfamato de esterona.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção mostram actividade nesse ensaio descrito.

Ensaio Com Uso de Homogenato de Pele Humana

Espécimens congelados de pele de cadáver humano (cerca de 100 mg por amostra) são fragmentados em pequenos pedaços (cerca de 1x1 mm) usando uma tesoura afiada. Os pedaços obtidos são suspensos em dez volumes (p/p) de tampão (20 mM Tris-HCl, pH 7,5), contendo Triton X-100 a 0,1%. Compostos de ensaio (e.g. compostos da presente invenção ou compostos para uso na presente invenção) são adicionados a concentrações progressivas de soluções mãe em etanol ou DMSO. Segundo, DHEAS como substrato é adicionado (1 µC/mL de [^{3}H]DHEAS, actividade específica: cerca de 60 Ci/mmole, e 20 µM DHEAS não marcado). As amostras são incubadas durante 18 horas a 37°C. No fim do período de incubação, 50 µL de 1M Tris, pH 10,4 e 3 mL de tolueno são adicionados. Uma alíquota de 1 mL da fase orgânica é removida e submetida a contagem de cintilação em meio líquido. Os valores de dpm determinados nas alíquotas da fase orgânica são convertidos em nmole de DHEA clivada por g de pele por hora.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção mostram actividade nesse ensaio descrito.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção mostram actividade em sistemas de ensaio como definido atrás. Um composto para uso na presente invenção que inclui um

composto da presente invenção em forma de sal e/ou solvato exibe a mesma ordem de actividade que um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção em forma livre e/ou não solvatada.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção são por esse motivo indicados para uso como inibidores da esteróide sulfatase no tratamento de distúrbios mediados pela acção de esteróide sulfatase, e.g. que incluem distúrbios androgénio-dependentes da unidade pilossebácea, por exemplo

- acne,
- seborreia,
- alopecia androgénica, hirsutismo;
- cancros, por exemplo cancros estrogénio- e androgénio-dependentes;
- disfunções cognitivas, por exemplo demência senil que inclui doença de Alzheimer.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção são preferencialmente usados no tratamento de acne, seborreia, alopecia androgénica, hirsutismo; estrogénio, e.g. e cancros andrgénio-dependentes, mais preferencialmente no tratamento do acne. O tratamento inclui tratamento terapêutico e profilaxia.

O composto do exemplo 1 é um composto preferido

da presente invenção.

Foi, por exemplo determinado que um composto do exemplo 1 mostra uma CI_{50} de 160 nm no ensaio que usa homogenato de pele humana como descrito aqui.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula II ou de fórmula III para uso como um fármaco, e.g. no tratamento de distúrbios mediados pela acção de esteróide sulfatase.

Para esse uso a dosagem a ser usada variará, de certo, e depende e.g. do composto particular empregue, do modo de administração e do tratamento desejado. Contudo, em geral, resultados satisfatórios podem ser obtidos se os compostos são administrados em uma dose diária de desde cerca de 0,1 mg/kg até cerca de 100 mg/kg de peso corporal do animal (e.g. desde cerca de 0,0625 mg/kg até cerca de 62,5 mg/kg), e.g. administrados convenientemente em doses divididas duas até quatro vezes diariamente. Para a maioria dos mamíferos grandes a dosagem diária total é desde cerca de 5 mg até cerca de 5.000 mg administrada convenientemente, por exemplo em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. Formas farmacêuticas unitárias compreendem, e.g. desde cerca de 1,25 mg até cerca de 2.000 mg de um composto da presente invenção em mistura adicionada com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, e.g. veículo, diluente.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e.g. um sal ácido de adição ou sal de metal; ou em forma livre; opcionalmente na forma de um solvato.

Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção podem ser administrados de maneira semelhante a padrões conhecidos para uso nessas indicações. Os compostos da presente invenção ou os compostos para uso na presente invenção podem ser adicionados e misturados com excipientes convencionais, e.g. farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo veículos ou diluentes e opcionalmente excipientes adicionais. Os compostos para uso na presente invenção que incluem os compostos da presente invenção podem ser administrados, e.g. na forma de composições farmacêuticas,

- oralmente, e.g. na forma de comprimidos, cápsulas;
- por via parentérica, por via intravenosa, e.g. na forma de líquidos, por exemplo soluções, suspensões;
- por via tópica, e.g. na forma de unguentos, cremes.

As concentrações da substância activa em uma composição farmacêutica variará de certo, e.g. e depende do composto usado, do tratamento desejado e da natureza da composição usada. Em geral, resultados satisfatórios podem ser obtidos em concentrações de desde cerca de 0,05 até cerca de 5% por exemplo desde cerca de 0,1 até cerca de 1%

p/p em composições tópicas, e por cerca de 1% p/p até cerca de 90% p/p em composições orais, parentéricas ou intravenosas.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um composto da presente invenção em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica da presente invenção pode compreender como componente activo um ou mais compostos da presente invenção, e.g. pelo menos um.

Além de pelo menos um composto da presente invenção uma composição farmacêutica da presente invenção pode compreender um ou mais outros agentes farmaceuticamente activos. Esses agentes farmaceuticamente activos adicionais incluem e.g. retinóides, e.g. ácido retinóico, por exemplo isotretinoína; tretinoína (Roche); adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2- naftóico}; contraceptivos orais, e.g. 19-nor-17a-pregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,15-diol, 6-cloro-17-hidroxi-1a,2a-metileno-4,6-pregnadieno-3,20-diona, por exemplo Diane® (Sobering), antibacterianos, por exemplo eritromicinas, que incluem eritromicina A, azitromicina, claritromicina, roxitromicina; tetraciclinas, antibióticos da lincosamida, por exemplo clindamicina (7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-(trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidina-carboxamida)-1-tio-a-D-

galacto-octapiranósido de metilo), ácido azelaico (ácido nonanodiónico), nadifloxacina, dapsona, peróxido de benzoílo; queratolíticos, por exemplo ácido salicílico; agentes anti-inflamatórios, por exemplo corticosteróides, pimecrolimus; inibidores de esteróide 5α-reductase.

Para o tratamento do cancro da mama e do endométrio agentes farmaceuticamente activos adicionais incluem inibidores da aromatase, por exemplo anastrozol, letrozol, exemestano.

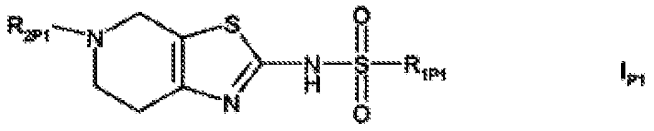
Combinações incluem

- combinações fixas, em que dois ou mais agentes farmaceuticamente activos estão na mesma composição farmacêutica,
- kits, em que dois ou mais agentes farmaceuticamente activos em composições separadas são vendidos na mesma embalagem, e.g. com instruções para co-administração; e
- combinações livres em que os agentes farmaceuticamente activos são embalados separadamente, mas instruções para administração simultânea ou sequencial são fornecidas.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção em combinação com pelo menos um outro agente farmaceuticamente eficaz para uso como um fármaco, por exemplo uma composição farmacêutica que compreende uma

combinação de pelo menos um composto da presente invenção ou um composto para uso na presente invenção com pelo menos um outro agente farmaceuticamente eficaz em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



I_{P1}

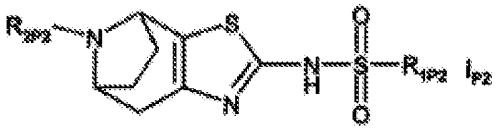
em que

R_{1P1} é (C_{6-18})arilo, e

R_{2P1} é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, ou fenilo não substituído ou substituído, e.g. fenilo substituído por um ou mais grupos seleccionados do grupo que consiste em

- aminocarbonilo,
- halogénio,
- (C_{1-6})halogenoalquilo.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



I_{P2}

em que

R_1 é (C_{6-18})arilo, e

R_2 é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{1-4})alquilcarbonilo, ou fenilo não substituído ou substituído, e.g. fenilo substituído por um ou mais

- aminocarbonilo,
- halogénio,
- (C_{1-6})halogenoalquilo.

Nos exemplos que se seguem que ilustram a invenção as referências para temperaturas estão em graus Centígrados e não estão corrigidas.

As abreviaturas que se seguem são usadas:

BOC	terc.-butiloxicarbonilo
c-Hex	ciclo-hexanol
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DIEA	diisopropiletilamina
EtAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
m.p.	ponto de fusão
RT	temperatura ambiente

Exemplo 1

2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-idro-4H-tiazolo-[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida

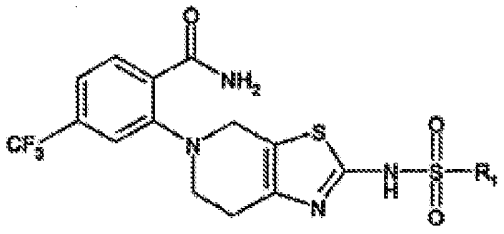
A. Base livre

3,3 g de cloridrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]-piridín-5-io, 1,545 g de 2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida e 3,3 g de K_2CO_3 são aquecidos em DMSO a 150° durante 5 horas. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado, o resíduo da evaporação obtido é dissolvido em EtAc/MeOH (9/1) e a mistura obtida é extraída com 50 mL de HCl 1 M e água salgada. Duas fases são obtidas e são separadas e a camada orgânica obtida é concentrada e submetida a cromatografia. 2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7—di-hidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida é obtida e é recristalizada com EtAc.
p.f.: 225-228°; ^{1}H-RMN/CD_3OD: 8,35 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,06 (t, J=1,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H); ^{13}C-RMN/CD_3OD: 168,83, 149,35, 144,47, 133,37, 133,11, 131,99, 131,72, 131,08, 130,83, 126,07, 124,89, 123,27, 119,90, 116,27, 116,24, 113,20, 49,44, 47,90, 22,76.

B. Sal de sódio

1,9 mL de uma solução aquosa de NaOH 0,1 M são adicionados a uma solução de 118 mg de 2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo-[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida em 10 mL de EtOH, e a mistura obtida é agitada à RT durante 5 minutos. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação obtido é submetido a liofilização. O sal de sódio da [2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo-[5,4-c]-piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida é obtido.

Analogamente ao método como descrito no exemplo 1A, mas com o uso de materiais de partida apropriados, compostos de fórmula



EX 1

em que R_1 é como definido na TABELA 1, são obtidos. Dados de ^{1}H-RMN e de ^{13}C-RMN estão também indicados na TABELA 1.

TABELA 1

EX.	R_1	^{1}H-RMN em $CDCl_3$ ou ^{13}C-RMN
1		^{1}H-RMN/$CDCl_3$/CD_3OD: 8,45(s,2H),8,08(d,J=7,9Hz, 1H),7,43(d,J=7,9Hz,1H),7,42(s,1H),4,08(s,2H),3,44 (t,J=5,7Hz,2H),2,74(t,J=5,6Hz,2H); ^{13}C-RMN/$CDCl_3$/CD_3OD: 168,92, 168,35, 151,59, 146,76, 141,82, 134,49, 134,17, 132,56, 132,30, 132,22, 131,55, 130,91, 127,55, 125,16, 124,60, 122,45, 121,95, 120,89, 117,75, 115,34, 51,78, 50,04, 26,71.
2		^{13}C-RMN: 168,92, 168,81, 150,39, 142,57, 135,40, 134,21, 133,35, 132,01, 131,02, 129,24, 128,11, 120,15, 117,01, 113,68, 50,35, 48,84, 24,27.
3		^{13}C-RMN: 168,64, 154,30, 145,48, 135,73, 132,77, 132,43, 127,25, 125,62, 115,24, 81,45, 52,24, 49,95, 34,89, 33,98, 31,79, 28,71.

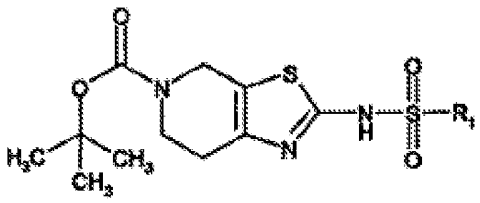
Exemplo 4

Éster terc-butílico do ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico

Uma mistura de 8,5 g de éster terc.-butílico do ácido 2-amino-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-caboxílico, 15,6 g de cloreto de 3,5-trifluorometil-benzenossulfonilo, e 8,1 g de DMAP em 100 mL de piridina é agitada a 80° durante 4 horas. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado, o resíduo da evaporação obtido é

tratado com EtAc e a mistura obtida é extraída com uma solução aquosa de $NaHSO_4$ e água salgada. A camada orgânica obtida é seca, a partir da solução obtida o solvente é evaporado e o resíduo obtido é tratado com uma mistura de EtAc e c-Hex (+MeOH a 5%). Éster terc-butílico do ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico precipita, é filtrado e seco.

Analogamente ao método como descrito no exemplo 4, mas com o uso de materiais de partida apropriados, compostos de fórmula



EX 2

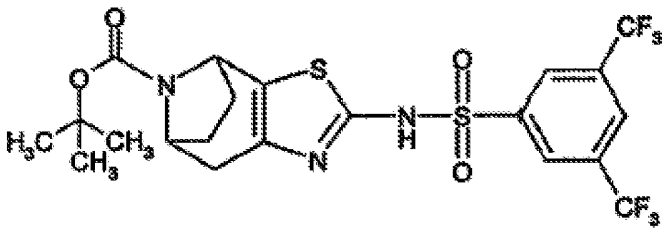
em que R_1 é como descrito na TABELA 2, são obtidos: os dados de ^{1}H-RMN e de ^{13}C-RMN estão também indicados na TABELA 2.

TABELA 2

EX.	R_1	^{1}H-RMN em $CDCl_3$ ou ^{13}C-RMN
4		^{1}H-RMN/$CDCl_3$: 11,40(bs,1H),8,31(s,2H),8,03(s,1H),4,39(s,2H),3,72(t,J=5,5Hz,2H),2,78(t,J=5,6Hz,2H),1,48(s,9H); ^{13}C-RMN/$CDCl_3$: 169,79, 154,58, 144,23, 133,52, 133,18, 132,84, 132,50, 131,61, 127,26, 126,97, 126,34, 124,25, 121,54, 118,82, 81,48, 28,68, 24,04.
5		^{13}C-RMN: 169,71, 140,50, 136,08, 134,48, 131,98, 130,93, 129,81, 127,26, 81,29, 28,72, 24,25.
6		^{13}C-RMN: 169,84, 154,65, 136,16, 132,79, 131,63, 125,46, 81,45, 28,73, 24,16.

Exemplo 7

Um composto de fórmula



é obtido analogamente ao método como descrito no exemplo 4, mas com o uso de materiais de partida apropriados ^{13}C-RMN: 133,04, 132,70, 132,36, 129,39, 127,24, 126,09, 124,33, 121,61, 81,24, 52,70, 51,50, 32,,30, 28,64.

Exemplo 8

N-[5-(2-Ciclopentil-acetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo-[5,4-c]piridin-2-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzenos-sulfonamida

DIEA e cloreto de ciclopentil-acetilo são adicionados a 0° a uma mistura de 75 mg de sal de cloridrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonil-amino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridín-5-io em CH_2Cl_2. A mistura obtida é agitada à RT durante 4 horas, 2 mL de solução aquosa de $NaHSO_4$ 1 M são adicionados e as duas fases formadas são separadas. A camada orgânica obtida é concentrada e submetida a HPLC preparativa (RP-18). N-[5-(2-Ciclopentil-acetil)4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]-piridin-2-il]-3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonamida é obtida.

^{1}H-RMN/$CDCl_3$ (2 rotâmeros): 12,3 (bs, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 4,44 (s, 1,2 H), 4,32 (s, 0,8 H), 3,79 (t, J=5,5 Hz, 0,8 H), 3,16 (t, J=5,6 Hz, 1,2 H), 2,55 (m, 0,8 H), 2,48 (m, 0,8 H), 2,32 (t, J=6,3 Hz, 1,2 H), 2,17 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,07 (m, 2H); ^{13}C-RMN/ $CDCl_3$: 172,12, 168,95, 145,48, 132,84, 132,50, 129,85, 127,03, 125,64, 124,40, 121,68, 114,06, 43,27, 42,49, 40,41, 40,18, 39,69, 38,65, 36,90, 33,08, 25,28, 24,44, 23,37.

Preparação de MATERIAIS de PARTIDA

S1. Éster terc-butílico do ácido 2-amino-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico (composto de fórmula IV_A em que Y é terc-butoxicarbonilo)

Uma mistura de 19,9 g de 1-BOC-piperidin-4-ona, 8,4 g de cianamida, e 6,4 g de enxofre em 100 mL de piridina é submetida a refluxo sob atmosfera inerte durante 100 minutos. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação obtido é submetido a cromatografia "flash" sobre sílica gel. Éster terc-butílico do ácido 2-amino-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico é obtido.
^{1}H-RMN/$CDCl_3$/d_6-DMSO: 5,95 (bs, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,67 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,08 (bs, 2H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C-RMN/$CDCl_3$/d_6-DMSO: 166,17, 153,87, 79,19, 28,86, 27,69, 26,01.

Analogamente ao método como descrito no Exemplo S1, mas com o uso de materiais de partida apropriados, compostos do Exemplo S2 e S3 são preparados:

S2. Éster terc-butílico do ácido 4-amino-3-tia-5,11-diaza-triciclo[6.2.1.0*2,6*]undeca-2(6),4-dieno-11-carboxílico

^{13}C-RMN: 80,24, 53,09, 52,67, 36,70, 36,19, 28,78.

S3. Sal do cloridrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]-piridín-5-io (composto de fórmula V, em que R_1 é 3,5-trifluorometilbenzeno)

50 mL de ácido clorídrico etérico saturado são adicionados a uma solução de 9,95 g de éster terc-butílico do ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7—di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxílico em 150 mL de CH_2Cl_2 e a mistura obtida é agitada à RT durante 4 horas. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação obtido é tratado com éter dietílico. Um sólido precipita, é filtrado e seco. Sal do cloridrato de 2-(3,5-bis-trifluorometil-benzenos-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridín-5-io é obtido.
^{1}H-RMN/$CDCl_3$/d_6-DMSO: 13,30 (bs, 1H), 9,86 (bs, 2H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,21 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J=5,7 Hz, 2H); ^{13}C-RMN/$CDCl_3$/d_6-DMSO: 168,35, 145,15, 132,17, 131,83, 131,50, 131,17, 130,20, 127,02, 126,66, 126,47, 124,31, 121,59, 118,87, 109,47, 20,30.

Analogamente como descrito no exemplo S3, mas com o uso de materiais de partida apropriados, os compostos dos exemplos S4 e S5 são obtidos:

S4. Sal do cloridrato de 2-(2,3-dicloro-benzenos-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridín-5-io (composto de fórmula V, em que R_1 é 2,3-diclorofenilo)

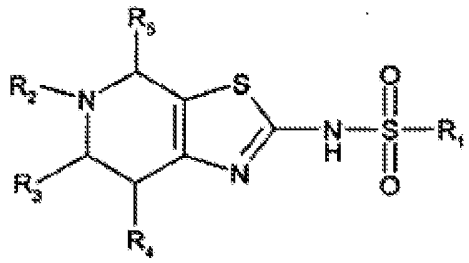
^{13}C-RMN: 168,03, 141,31, 134,17, 134,06, 129,33, 129,23, 128,56, 128,33, 108,80, 19,95.

S5. Sal do cloridrato de 2-(3,5-dicloro-benzenos-sulfonilamino)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo[5,4-c]piridín-5-io (composto de fórmula V, em que R_1 é 3,5-diclorofenilo)

^{13}C-RMN: 168,03, 141,31, 134,17, 134,06, 129,33, 129,23, 128,56, 128,33, 108,80, 19,95.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula



I

em que

A)

R_1 é (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,

R_2 é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{1-6})alquilcarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})alquilcarbonilo ou (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por amino-carbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,

R_3 e R_5 juntos são (C_{1-4})alcileno, e

R_4 é hidrogénio; ou

B)

R_1 é (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo,

R_2 é (C_{1-12})alcoxicarbonilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-6})-alquilcarbonilo, (C_{6-18})arilo não substituído, ou (C_{6-18})arilo substituído por aminocarbonilo, halogénio ou halogeno(C_{1-6})alquilo, e

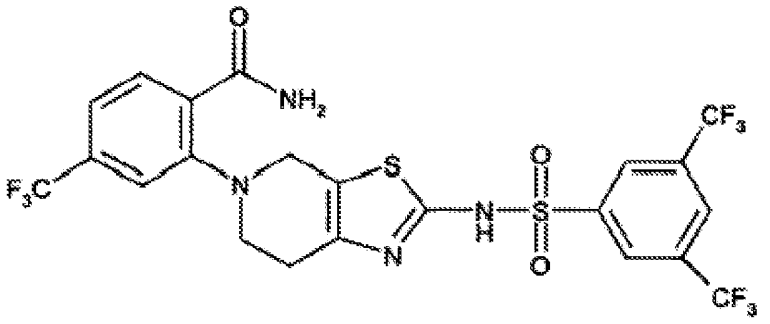
R_3, R_4 e R_5 são hidrogénio.

2. Um composto da reivindicação 1, que é N-(3-tia-5,11-diaza-triciclo[6.2.1.0*2,6*]undeca-2(6),4-dien-4-il)-benzenossulfonamida, ou um composto de fórmula III, que é seleccionado do grupo que consiste em

- 2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- 2-[2-(2,3-Dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- 2-[2-(3,5-Dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- Éster butílico do ácido 2-(3,5-bis- trifluorometil-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]-piridina-5-carboxílico,
- Éster butílico do ácido 2-(2,3-dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]-piridina-5-carboxílico,
- Éster butílico do ácido 2-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]-piridina-5-carboxílico, e
- N-[5-(2-Ciclopentil-acetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-tiazolo-[5,4-c]piridin-2-il]-3,5-bis-trifluoro-metil-benzenos-

sulfonamida.

3. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 de fórmula



IIIA1

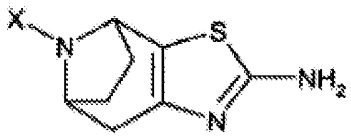
4. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 3 na forma de sal.

5. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 4 para uso como um fármaco.

6. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 4 na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado pela acção da esteróide sulfatase.

7. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um composto de qualquer uma das reivindicações 1 até 4 em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

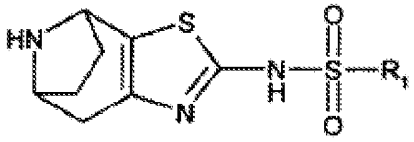
8. Um composto de fórmula



VI

em que X possui o significado de R_2 como definido na reivindicação 1 A), ou

um composto de fórmula



VII

em que R_1 é como definido na reivindicação 1.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0190094 A
- WO 0136398 A