



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

(21) **PI0711540-7 A2**

(22) Data de Depósito: 12/04/2007
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 498/04

(54) **Título:** COMPOSTO DE IMIDAZO

(30) **Prioridade Unionista:** 12/04/2006 CH 00620/06

(73) **Titular(es):** Speedel Experimenta Ag

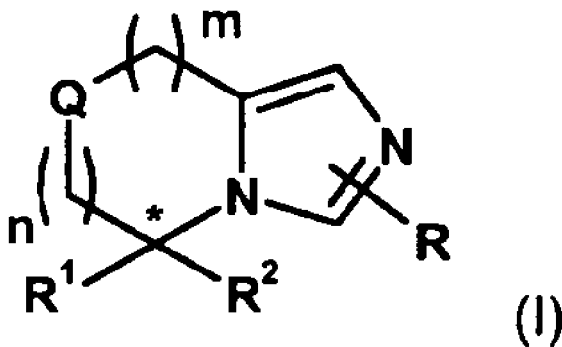
(72) **Inventor(es):** Aleksandar Stojanovic, Christiane Marti, Peter Herold, Robert Mah, Stefan Stutz, Stjepan Jelakovic, Vincenzo Tschinke

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007053587 de 12/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/116101 de 18/10/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DE IMIDAZO. A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (1) e a sais, preferencialmente sais farmacologicamente aceitáveis, desses compostos, em que R, R¹, R², Q, m e n têm os significados explicados em detalhes na descrição e * designa um átomo de carbono assimétrico, a um processo para preparação dos compostos e ao uso desses compostos como medicamentos, em particular como inibidores de aromata- se.





PI0711540-7

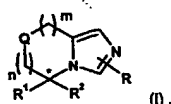
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE IMIDAZO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos, a um processo para preparação dos compostos, a produtos farmacêuticos que contêm esses compostos e a seu uso como ingredientes farmacêuticos ativos, em particular como inibidores de aromatase.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

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



em que

R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

R¹ é aril-C₀-C₄ alquila ou heterociclil-C₀-C₄ alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R² é a) deutério, halogênio, hidróxi, ciano ou hidrogênio; ou
b) C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₄ alcoxicarbonil-C₁-C₄ alquila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₄ alquilcarbonila, aril-C₀-C₄ alquila, carbóxi-C₁-C₄ alquila, C₃-C₈ cicloalquila ou heterociclil-C₀-C₄-alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2; e

* designa um átomo de carbono assimétrico; e

em que

m e n não são simultaneamente 0;

e a saís, preferencialmente saís farmacologicamente aceitáveis,

5 desses compostos.

Entende-se um composto de fórmula (I) como um composto que apresenta uma configuração específica em torno do átomo de carbono designado assimétrico marcado com "*". Se for usado um método de síntese que conduza a compostos racêmicos, a separação dos racematos será realizada de acordo com métodos convencionais, tal como através de uma co-
10 lona de HPLC (HPLC) quiral. Compostos de fórmula (I), como descrito na presente invenção, exibem uma pronunciada atividade inibidora de aromata-se. A atividade acima mencionada pode, imediatamente e como descrito abaixo, ser determinada por meio de uso de um *kit* comercial de inibição de
15 enzima Cyp19, preferencialmente o *kit* de inibição de alta produção de Cyp19/Metóxi-4-trifluormetilcumarina (MFC) (*Becton-Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EUA*) como descrito abaixo. No *kit* de inibição acima mencionado, compostos de fórmula (I) mostram uma atividade inibidora que é pelo menos 10 vezes maior, mas preferencialmente 20 vezes maior, ou mais preferencialmente 40 vezes maior, do que a das substâncias de fórmula (I) com
20 configuração oposta em torno do átomo de carbono assimétrico marcado com "*". Uma atividade inibidora maior corresponde a um valor de IC₅₀ menor.

O termo arila representa um hidrocarboneto aromático mono, bi ou tricíclico de acordo com a regra de Hückel que geralmente compreende
25 6-14, preferencialmente 6-10, átomos de carbono e é, por exemplo, fenila, naftila, por exemplo, 1- ou 2-naftila ou antracenila. Arila que apresenta 6-10 átomos de carbono, em particular fenila ou 1- ou 2-naftila, é preferida. Os radicais estabelecidos poderão ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma ou duas vezes, em cujo caso o substituinte
30 poderá estar em qualquer posição, por exemplo, na posição o, m ou p do radical fenila ou na posição 3 ou 4 do radical 1- ou 2-naftila, e poderá também haver uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presen-

tes. Exemplos de substituintes em radicais arila ou nos radicais fenila ou naftila preferidos são: C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, 5 hidróxi, nitro, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Aril-C₀-C₄ alquila é, por exemplo, fenila, naftila ou benzila.

O termo heterociclila representa um sistema de anel monocíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, de 4-8 membros, particularmente de preferência de 5 membros, um sistema de anel bicíclico saturado, 10 parcialmente saturado ou insaturado, de 7-12 membros, particularmente de preferência de 9-10 membros, e também um sistema de anel tricíclico parcialmente saturado ou insaturado, de 9-12 membros, que compreende um átomo de N, O ou S em pelo menos um dos anéis, sendo possível um átomo adicional de N, O ou S estar presente em um anel. Esses radicais poderão 15 ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo, uma ou duas vezes, e poderá também haver uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes presentes. Exemplos de substituintes em radicais heterociclila são: C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ 20 alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila.

Heterociclil-C₀-C₄ alquila saturada é, por exemplo, azepanila, azetidinila, aziridinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 3,5-dimetilmorfolinila, dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, 4,4-dioxotiomorfolinila, ditianila, ditiolanila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 4-metilpiperazinila, 1-metilpiperidinila, 1-metilpirrolidinila, 25 morfolinila, oxatianila, oxepanila, 2-oxo-azepanila, 2-oxo-imidazolidinila, 2-oxo-oxazolidinila, 2-oxo-piperidinila, 4-oxo-piperidinila, 2-oxo-pirrolidinila, 2-oxo-tetraidropirimidinila, 4-oxo-tiomorfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, 30 tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, tiepanila ou tiomorfolinila.

Heterociclil-C₀-C₄ alquila bicíclica parcialmente saturada é, por

exemplo, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofuranila ou 4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolila.

Heterociclil-C₀-C₄ alquila bicíclica insaturada é, por exemplo, benzofuranila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[d]tiofenila, quinolinila, imidazo[1,5-a]piridinila, indazolila, indolila ou isoquinolinila.

Heterociclil-C₀-C₄ alquila monocíclica insaturada é, por exemplo, imidazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila ou tiofenila.

C₂-C₈ alquenila é, por exemplo, etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, butenila secundária, butenila terciária ou um grupo pentenila, hexenila ou heptenila.

C₂-C₈ alquenila é, por exemplo, etinila, propinila, butinila ou um grupo pentinila, hexinila ou heptinila.

C₁-C₈ alcóxi é, por exemplo, C₁-C₅ alcóxi tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário ou pentóxi, mas poderá também ser ou um grupo hexóxi ou heptóxi.

C₁-C₈ alcoxicarbonila é, preferencialmente, C₁-C₄ alcoxicarbonila tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, butoxicarbonila secundária ou butoxicarbonila terciária.

C₁-C₄ alcoxicarbonil-C₁-C₄ alquila é, por exemplo, metoxicarbonilmetila ou etoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila ou 2-etoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila ou 3-etoxicarbonilpropila ou 4-etoxicarbonilbutila.

C₁-C₈ alquila poderá ser de cadeia normal ou ramificada e/ou em pontes e é, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundária, butila terciária ou um grupo pentila, hexila ou heptila.

C₀-C₈ alquilcarbonila é, por exemplo, formila, acetila, propionila, propilcarbonila, isopropilcarbonila, butilcarbonila, isobutilcarbonila, butilcarbonila secundária ou butilcarbonila terciária.

Carbóxi-C₁-C₄ alquila é, por exemplo, carboximetila, 2-carboxietila, 2- ou 3-carboxipropila, 2-carbóxi2-metilpropila, 2-carbóxi2-etilbutila ou 4-carboxibutila, em particular carboximetila.

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

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

Os grupos de compostos mencionados abaixo não devem ser considerados fechados; pelo contrário, partes desses grupos de compostos poderão ser substituídas por outras ou pelas definições dadas acima, ou ser omitidas, de uma maneira significativa, por exemplo, substituição geral por definições mais específicas. As definições mencionadas aplicam-se ao escopo de princípios químicos gerais tais como, por exemplo, as valências usuais de átomos.

R é preferencialmente deutério ou hidrogênio.

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

R^2 é preferencialmente C_1 - C_8 alcóxi, hidróxi, C_1 - C_8 alquila, aril- C_0 - C_4 alquila, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

Q é preferencialmente oxigênio.

n é preferencialmente um número 0 ou 1; n é particularmente de preferência o número 1.

Substituintes preferidos para arila ou heterociclila são C_1 - C_8 alcóxi, C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alquilcarbonila, C_1 - C_8 alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, nitro, óxido, trifluormetila, trifluormetóxi ou trimetilsilanila. Substituintes muito particularmente preferidos para arila ou heterociclila são acetila, bromo, cloro, ciano, flúor, metanossulfonila, metóxi, nitro, oxazolila, óxido, fenila opcionalmente substituída, tetrazolila opcionalmente substituída, tiazolila opcionalmente substituída ou tiofenila opcionalmente substituída.

Prefere-se igualmente que R^1 seja um substituinte heterociclila insaturada mono, di ou trissubstituída, em que os substituintes são preferen-

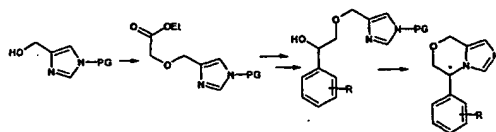
5 cialmente selecionados do grupo que consiste em C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterocicla opcionalmente substituída, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi e trifluormetila.

Compostos que apresentam um segundo átomo de carbono assimétrico podem existir na forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos, misturas de racematos diastereoisoméricos ou mesocompostos. A invenção abrange
10 todas essas formas. Misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos podem ser fracionados por métodos convencionais, tais como separação de racematos, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e similares.

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

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de maneira análoga aos processos de preparação descritos intrinsecamente na literatura, (1H-imidazol-4-il)metanol por conversão em (1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetato de metila seguida de uma adição de Grignard, redução subsequente (ou vice-versa) e fechamento de anel, seguido de separação nos
25 antípodas com relação ao átomo de carbono marcado com "*". (Esquema I).

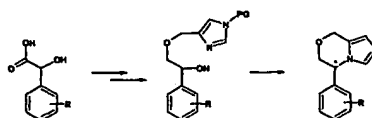
Esquema I:



Alternativamente, os compostos de fórmula (I) podem ser obtidos de maneira análoga aos processos de preparação descritos intrinsecamente
30 dos de maneira análoga aos processos de preparação descritos intrinsecamente

mente na literatura, partindo de derivados de ácido hidroxifenilacético por meio de reação com (1H-imidazol-4-il)metanóis seguida de uma redução e subsequente fechamento de anel, seguido de separação nos antípodas com relação ao átomo de carbono marcado com "**". (Esquema II.)

5 Esquema II:



Detalhes das variantes de preparação específica podem ser encontrados nos exemplos.

10 Separação em antípodas é possível por métodos conhecidos intrinsecamente, ou, preferencialmente, em um estágio inicial em síntese, por formação de sal com um ácido opticamente ativo tal como, por exemplo, ácido (+) ou (-)-mandélico, e separação dos sais diastereoisoméricos por
15 cristalização fracionada, ou, preferencialmente, em um estágio razoavelmente tardio, por derivatização com um componente quiral auxiliar, tal como, por exemplo, cloreto de (+) ou (-)-canfanila, e separação dos produtos diastereoisoméricos por cromatografia e/ou cristalização e subsequente clivagem da
20 ligação com o auxiliar quiral. Os sais e derivados diastereoisoméricos puros podem ser analisados para determinar a configuração absoluta do composto presente, utilizando métodos espectroscópicos usuais, com espectroscopia de raios X em um único cristal, representando um método particularmente apropriado.

Sais são principalmente os sais farmacologicamente aceitáveis ou não-tóxicos de compostos de fórmula (I). Esses sais são formados, por exemplo, por compostos de fórmula (I) que contêm um grupo ácido, tal como um grupo carboxila ou sulfo, e são, por exemplo, sais desses compostos
25 com bases adequadas, tais como sais não-tóxicos de metais derivados dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, tais como sais de metais alcalinos, especialmente sais de lítio, sódio ou potássio, sais de metais alcalino-terrosos, sais de magnésio ou cálcio, por exemplo, e também sais de zinco ou sais de amônio, e adicionalmente sais formados com ami-
30 nas orgânicas, tais como mono, di ou trialkilaminas não-substituídas ou

substituídas por hidroxila, especialmente mono, di ou tri(alquilamina inferior), ou com bases de amônio quaternário, por exemplo, metila, etila, dietila ou trietilamina, mono, bis ou tris(2-hidroxil-alquilamina inferior), tais como etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, tris(hidroxilmetil)metilamina ou 2-
 5 hidroxil-terciária- butilamina, N,N-di-alquila inferior-N-(hidroxil-alquilamina inferior), tal como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quaternário, tal como hidróxido de tetrabutilamônio. Os compostos de fórmula (I) que contêm um grupo básico, tal como um grupo amino, podem formar sais de adição de ácidos, com ácidos
 10 inorgânicos adequados, por exemplo, ácido halídrico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os prótons, ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, ácido ortofosfórico ou ácido metafosfórico, por exemplo, ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos orgânicos carboxílicos,
 15 sulfônicos ou fosfônicos ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, áci-
 20 do 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico e também aminoácidos, tais como os α -aminoácidos especificados anteriormente, e também ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-
 25 toluenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, 2- ou 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glicose, ácido N-cicloexilsulfâmico (para formar ciclamatos), ou com outros compostos orgânicos ácidos, tal como ácido ascórbico. Compostos de fórmula (I) que contêm grupos ácidos e básicos podem também formar sais internos.

30 Isolamento e purificação podem também ser realizados usando sais farmaceuticamente não-adequados.

Os compostos de fórmula (I) também incluem aqueles compos-

tos em que um ou mais átomos foram substituídos por seus isótopos estáveis não-radioativos: por exemplo, um átomo de hidrogênio por deutério.

Derivados de pró-fármacos dos compostos presentemente descritos são derivados que quando empregados *in vivo* liberam o composto original como resultado de um processo químico ou fisiológico. Um pró-fármaco poderá ser convertido no composto original, por exemplo, quando um pH fisiológico for atingido ou como resultado de conversão enzimática. Exemplos de possíveis derivados de pró-fármacos incluem ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, derivados S- e O-acila de tióis, alcoóis ou fenóis, o grupo acila sendo definido como acima. Dá-se preferência a derivados de ésteres farmaceuticamente úteis que são convertidos por solvólise em meio fisiológico no ácido carboxílico original, tais como, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres benzílicos, ésteres alquílicos inferiores mono ou dissustituídos, tais como ésteres ω -(amino, mono ou dialquilamino, carboxila, alcoxi-carbonila inferior)alquílicos inferiores ou tais como ésteres α -(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilaminocarbonil)alquílicos inferiores; ésteres pivaloiloximetílicos e ésteres similares são convencionalmente usados como derivados de ésteres dessa espécie.

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

Os estrógenos que ocorrem naturalmente 17 β -estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3) são C18 esteróides derivados de colesterol. Após ligação com receptores de lipoproteínas, colesterol é extraído por células esteroideogênicas, armazenado e deslocado para os sítios de síntese de esteróides. Aromatização do anel em A no nível de esteróides é a última etapa na formação de estrógeno. Essa reação é catalisada pelo complexo enzimático P450 aromatase monooxigenase (Cyp19) que está presente no retículo endoplasmático liso e funciona como uma demetilase. Nas três reações de hidroxilação consecutivas, estrona e estradiol formam-se a partir de seus

precursores obrigatórios androstenodiona e testosterona, respectivamente.

As principais fontes de estradiol na mulher são as células tecais e granulocíticas dos ovários e os derivados luteinizados dessas células. De acordo com a teoria "das duas células" de síntese de estrógeno, as células
5 tecais secretam andrógenos que se difundem nas células granulocíticas para serem aromatizados em estrógenos. Há, contudo, evidência de que ambos os tipos de células são capazes de formar tanto andrógenos quanto estrógenos. Estrona e estriol formam-se principalmente no fígado a partir de estradiol. Atividade de aromatase tem sido também detectada em músculo, gordura,
10 dura, tecido nervoso e nas células Leydig dos testículos. O nível de síntese de estrógeno em tecidos extragonadais aumenta como função da idade e do peso corporal.

No soro, estradiol liga-se reversivelmente a globulina que se liga a hormônio sexual, uma β -globulina, e com menor afinidade a albumina; cerca de 2-3 por cento não se ligam. Estrógenos são metabolizados por sulfat
15 ção ou glicuronidação, e os conjugados são excretados na bile ou urina. Hidrólise desses conjugados pela flora intestinal e subsequente reabsorção dos estrógenos resultam em circulação enteroepática.

Estrógenos estimulam crescimento, fluxo sanguíneo e retenção de água em órgãos sexuais e são também envolvidos na causa de câncer
20 de mama e tumores endometriais. No fígado, estrógenos elevam a expressão de receptores de lipoproteína que resulta em uma diminuição nas concentrações séricas de colesterol lipoprotéico de baixa densidade. Estrógenos também aumentam o potencial de coagulação mediante estimulação da produção de fatores de coagulação no fígado. No osso, tanto osteoclastos
25 quanto osteoblastos são alvos diretos de estrógenos, mas, de modo geral, estrógenos são classificados como agentes anti-reabsortivos.

Em tecido de mama, estrógenos estimulam o crescimento e diferenciação do epitélio ductor, induzem atividade mitótica de células cilíndricas
30 ductoras e estimulam o crescimento de tecido conectivo. Estrógenos estimulam o crescimento de células de câncer de mama. Em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, a concentração de estradiol em tumores

é alta, causada por aromatização *in situ*, a despeito da presença de baixas concentrações séricas de estradiol.

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

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

A curva de inibição é gerada ajustando uma função logística de 4 parâmetros nos dados brutos das amostras usando a abordagem dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = inclinação

c = IC₅₀

d = valores de dados máximos

5 x = concentrações de inibidor

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

Exemplo de inibição de CYP19:

10

Número do exemplo	Valor de IC ₅₀ [nM]
1	4,8
antípoda de 1	8.346,3

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

As células NCI-H295R (Coleção de Culturas Tipo Americano, ATCC, Rockville, MD, EUA) são cultivadas em meio *Eagle'Ham F-12* da *Dulbecco* (DME/F12) que é suplementado com soro *Ultroser SF* (*Soprachem*, *Cergy-Saint-Christophe*, França), bem como insulina, transferina, selenit (I-T-S, *Becton-Dickinson Biosciences*, *Franklin Lakes*, NJ, EUA) e antibióticos em frascos de cultura celular de 75 cm² a uma temperatura de 37°C e uma atmosfera umidificada 95% de ar/5% de CO₂. As células são subse-

30

qüentemente transferidas para uma placa de 24 poços e semeadas na presença de meio DME/F12 que é suplementado com albumina de soro bovina a 0,1% em vez de soro *Ultroser SF*. O experimento é iniciado incubando as células por 72 horas em meio DME/F12 suplementado com albumina de soro bovina a 0,1% e compostos de teste na presença ou ausência de agentes estimuladores de células. O composto de teste é adicionado sob uma variação de concentrações de 0,2 nanomolar a 20 milimolares. Como agentes estimuladores de células, são usados angiotensina-II (sob concentração de 10 ou 100 nanomolares), íons potássio (sob 16 milimolares), forskolina (sob 10 micromolares) ou uma combinação de dois agentes. A secreção celular de estrona, estradiol, diidroepiandrosterona, aldosterona, corticosterona e/ou cortisol no meio de cultura celular pode ser quantitativamente avaliada com imunoensaios comercialmente disponíveis e anticorpos monoclonais específicos de acordo com as instruções do fabricante. O grau de secreção de um esteróide seletivo é usado como medida de atividade enzimática, respectivamente inibição de enzima na presença ou ausência de um composto de teste. A atividade inibidora de enzima dependente de uma dose de um composto reflete-se em uma curva de inibição que é caracterizada por um valor de IC₅₀.

A curva de inibição é gerada ajustando uma função logística de 4 parâmetros nos dados brutos das amostras usando a abordagem dos quadrados mínimos. A função é descrita como segue:

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

com:

a = valores de dados mínimos

b = inclinação

c = IC₅₀

d = valores de dados máximos

x = concentrações de inibidor

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

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

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

- A inibição de atividade de aromatase *in vivo* mediada por composto pode ser testada monitorando o teor de estrógeno no ovário como segue: ratas de vinte e um dias de idade são injetadas subcutaneamente com 10 UI de gonadotropina sérica de fêmeas grávidas (PMSG, *Sigma*). Dois dias depois, as mesmas ratas são injetadas subcutaneamente com 30 UI de gonadotropina coriônica humana (hCG, *Sigma*). No dia seguinte ao tratamento com hCG, as ratas são injetadas subcutaneamente com propilenoglicol (0,2 ml) ou com várias doses do composto de teste. Uma hora depois,
- 30 todas as ratas são tratadas com 2,25 mg de 4-androsteno-3,17-diona em 0,1

ml de óleo, subcutaneamente. Quatro horas após a injeção de androstenodiona, as ratas são mortas e seus ovários removidos e limpos de tecido aderente e armazenados em pares a -50°C. Para determinar o teor de estrógeno total dos ovários, 1,5 ml de tampão de fosfato de potássio aquoso 0,05 M (pH 7,4) e NaOH aquoso 0,1 N é adicionado aos tecidos que são então homogeneizados. O homogenado é extraído com 15 ml de éter dietílico – alíquotas de 5 ml são radioimunoensaiadas com anti-soro apresentando 100% de reatividade cruzada com estrona, estradiol e estriol. Os resultados são expressos como ng de estrógeno/par de ovários.

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

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

Para administração oral, os compostos podem ser formulados

em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas tais como, por exemplo, cápsulas, pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, grânulos, pós, soluções, suspensões ou emulsões. A dose de uma forma farmacêutica sólida pode ser uma cápsula de gelatina dura usual que poderá ser enchida com ingredientes ativos e excipientes tais como lubrificantes e cargas, tais como, por exemplo, lactose, sacarose e amido de milho. Outra forma de administração poderá ser representada por produção de comprimidos da substância ativa da presente invenção. A produção de comprimidos pode ocorrer com excipientes convencionais de produção de comprimidos tais como, por exemplo, lactose, sacarose, amido de milho, combinados com ligante de goma acácia, amido de milho ou gelatina, agentes de desintegração tal como amido de batata ou polivinilpirrolidona reticulada (PVPP) e lubrificantes tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio.

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

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

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

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

As substâncias poderão ser administradas como sistema adesivo transdérmico, como injeção em depósito ou implante se a formulação tornar possível transferência sustentada do ingrediente ativo. A substância ativa pode ser comprimida como grânulos ou em cilindros estreitos e ser administrada subcutânea ou intramuscularmente como injeção em depósito ou implante.

Os produtos farmacêuticos poderão adicionalmente também compreender conservantes, solubilizantes, substâncias que aumentam a viscosidade, estabilizantes, agentes de umectação, emulsificantes, adoçantes, colorantes, agentes de aromatização, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles poderão também compreender outras substâncias terapeuticamente importantes.

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

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis poderão também ser administrados em combinação com um ou mais agentes que apresentam ações antineoplásicas, tal como atividade antiestrogênica conforme descrito, por exemplo, para exemestano, toremifeno, fulvestrant, tamoxifeno; tal como atividade inibidora de reabsorção óssea conforme descrito, por exemplo, para pamidronato, ácido zoledrônico; tal como atividade de alquilação conforme descrito para bussulfano, temozolomida, melfalano, clorambucila, mecloretalamina; tal como atividade de intercalação de bases nucleotídicas conforme descrito, por exemplo, para adriamicina, daunorubicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina;

tal como atividade antimetabólitos conforme descrito, por exemplo, para citarabina, fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, capecitabina; tal como atividade antiandrogênica conforme descrito, por exemplo, para abarelix, bicalutamida; tal como atividade androgênica conforme descrito, por exemplo, para nilutamida, metiltestosterona; tal como atividade hormonal de liberação de gonadotropina conforme descrito, por exemplo, para leuprolida, triptorelina, goserrelina; tal como atividade progestogênica conforme descrito, por exemplo, para medroxiprogesterona; tal como atividade de análogo de nucleosídeo conforme descrito, por exemplo, para gemcitabina; tal como atividade inibidora de topoisomerase I conforme descrito, por exemplo, para topotecano, irinotecano; tal como atividade inibidora de quinase conforme descrito, por exemplo, para imatinib; tal como atividade inibidora de fator de crescimento conforme descrito, por exemplo, para gefitinib, trastuzumab; tal como atividade de hormônio de crescimento conforme descrito, por exemplo, para epoetina alfa, sargramostim, filgastrim, pegfilgastrim, oprelvecina, interferon alfa 2b; tal como atividade mista antitumor conforme descrito, por exemplo, para pemetrexed, dacarbazina, procarbazina, oxaliplatina, asparaginase, pegaspargase, altetamina, gemtuzumab, vinorelbina, mitoxantrona, denileucina, rituximab, alitretinoína, trióxido arsênico, bortezomib, tretinoína, docetaxel; tal como atividade antiemética conforme descrito, por exemplo, para dolasetron, palonossetron, aprepitante, ganissetron, dronabinol, odansetron.

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

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

A dose poderá variar dentro de amplos limites e tem naturalmente de ser adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Em

geral, para administração oral, uma dose diária de cerca de 0,3 mg a cerca de 3 g, preferencialmente de cerca de 1 mg a cerca de 1 g, por exemplo de cerca de 10 mg, por adulto (70 kg), dividida em doses individuais preferencialmente de 1-3 que poderão, por exemplo, ser de igual tamanho, poderá ser
 5 apropriada, embora o limite superior especificado possa também ser excedido se isso deve verificar-se ser apropriado; tipicamente, crianças recebem uma dose menor de acordo com sua idade e peso corporal.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. Todas as
 10 temperaturas são estabelecidas em graus Celsius, pressões, em mbar. A menos que mencionado de outra maneira, as reações ocorrem à temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx(A)" significa, por exemplo, que se verifica que no sistema de solventes A apresenta o valor xx. A proporção de solventes para um outro é sempre estabelecida em frações em volume. Nomes
 15 químicos de produtos finais e intermediários foram gerados com a ajuda do programa *AutoNom 2000* (Nomenclatura Automática).

Gradientes de HPLC em *Hypersil BDS C-18* (5 µm); coluna: 4 x 125 mm;

(I) 90% de água*/10% de acetonitrila* a 0% de água*/100% de
 20 acetonitrila* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

(II) 99% de água*/1% de acetonitrila* a 0% de água*/100% de acetonitrila* em 10 minutos + 2 minutos (1,5 ml/min)

Gradientes de HPLC em *Synergi*, 4 µm, *POLAR-RP 80A*; coluna: 4,60 x 100 mm;

(III) 90% de água*/10% de acetonitrila* a 0% de água*/100% de
 25 acetonitrila* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

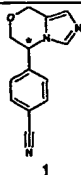
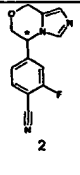
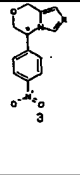
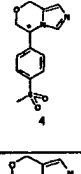
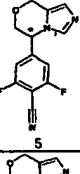
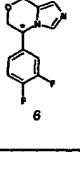
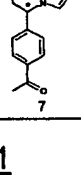
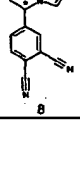
* contém ácido trifluoracético a 0,1%

As abreviações usadas são como seguem:

Rf razão de distância percorrida por uma substância para distância
 30 cia do eluente do ponto de partida em cromatografia em camada fina

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

p.f. ponto de fusão (temperatura)

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

- 5 Uma solução de 1,00 mmol de metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etila em 5 ml de N,N-dimetilformamida é misturada com 2,50 mmols de carbonato de cézio e aquecida a 80°C por 6 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila (2x). As fases
- 10 orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo como cristais amarelados por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). R_f = 0,61 (solução aquosa diclorometano-metanol-amônia a 25% 200:10:1); R_t = 3,54 (gradiente II).

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 15 a) **Metanossulfonato de 1-(4-cianofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etila**
- 4 mmols de trietilamina e 2,00 mmols de cloreto de metanossulfonila são adicionados a uma solução de 1,00 mmol de 4-[1-hidróxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila em 10 ml de diclorometano a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 1 hora, diluída com diclorometano, lavada com HCl 1 N, secada com sulfato de sódio e evaporada. O composto
- 20 do título bruto é usado sem purificação adicional no estágio seguinte. R_f = 0,43 (diclorometano-metanol 95:5); R_t = 4,46 (gradiente I).

b1) 4-[1-Hidróxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila

Boridreto de sódio é adicionado em porções a uma solução de 1

mmol de 4-[2-(1-trítíl-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetil]benzonitrila em 12 ml de etanol a 0°C. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 12 horas, em seguida derramada em água gelada e agitada por 15 minutos. A mistura é ajustada em pH 5 mediante adição de ácido acético glacial e extra-
 5 ída com éter terc-butil metílico (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado com base no R_f por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

c1) 4-[2-(1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetil]benzonitrila

10 Uma solução de 14 mmols de 4-iodobenzonitrila [3058-39-7] em 20 ml de tetraidrofurano é resfriada a -30°C, e 14,80 mmols de cloreto de i-propilmagnésio (2 M em tetraidrofurano) são adicionados. A mistura é agitada a -30°C por 60 minutos e uma solução, pré-resfriada a -30°C, 10,0 mmols de N-metóxi-N-metil-2-(1-trítíl-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetamida em 30 ml de
 15 tetraidrofurano é adicionada. A mistura é agitada a -30°C por 30 minutos e, em seguida, a mistura reacional é aquecida à temperatura ambiente e resfriada rapidamente com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com
 20 sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é identificado a partir do resíduo com base no R_f por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

d1) N-Metóxi-N-metil-2-(1-trítíl-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetamida

Uma solução de 4,03 mmols de ácido (1-trítíl-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acético e 4,44 mmols de cloridreto de N,O-dimetil-hidroxilamina em
 25 100 ml de diclorometano é misturada com 20,2 mmols de trietilamina e 4,44 mmols de anidrido cíclico de ácido propanofosfórico [68957-94-8] (50% em acetato de etila). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 3 horas e diluída com diclorometano. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com HCl 1 M e salmoura, secada com sulfato de sódio e evapo-
 30 rada. O composto do título é obtido como um sólido amarelo-claro a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). R_f = 0,45 (diclorometano-metanol 95:5); R_t = 4,11 (gradiente I).

e1) Ácido (1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acético

Uma mistura de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetato de etila em 16 ml de tetraidrofurano e 16 ml de NaOH 2 N é agitada sob refluxo por 18 horas. A mistura reacional é resfriada e o tetraidrofurano é destilado. 20 ml de HCl 2 N são adicionados ao resíduo aquoso e a suspensão resultante é diluída com éter terc-butil metílico. O sólido é filtrado e a torta de filtro é lavada com água e éter terc-butil metílico e secado. O composto do título é obtido como um sólido amarelado. $R_f = 0,02$ (acetato de etila-heptano 2:1); $R_t = 3,86$ (gradiente I).

10 f) (1-Tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)acetato de etila

58,0 mmols de hidreto de sódio (dispersão a 60% em parafina) são adicionados em porções a uma solução de 30,0 mmols de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] em 300 ml de N,N-dimetilformamida a 20°C. A mistura é agitada a 20°C por 1,5 hora. 50,0 mmols de bromoacetato de etila [105-36-2] e 6,00 mmols de iodeto de potássio são adicionados, e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 16 horas. 58,0 mmols adicionais de hidreto de sódio e 50 mmols de bromoacetato de etila são adicionados e a mistura é agitada novamente por 16 horas. A mistura reacional é derramada em água e extraída com éter terc-butil metílico (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do título é obtido como óleo marrom a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). $R_f = 0,20$ (acetato de etila-heptano 2:1); $R_t = 4,32$ (gradiente I).

25 Sínteses alternativas para 4-[1-hidróxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila:

b2) 4-[1-Hidróxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila

1,5 mmol de fluoreto de tetrabutilamônio (solução 1 M de tetraidrofurano) é adicionado a uma solução de 1 mmol de 4-[1-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila em 5 ml de tetraidrofurano, e a solução é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução reacional é então diluída com água e extraída com éter terc-butil metílico (2x). As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de

sódio e evaporadas. O composto do título é identificado a partir do resíduo com base no R_f por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

c2) 4-[1-(terc-Butildimetilsilanilóxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila

5 Uma solução de 1,27 mmol de tetracloreto de titânio em 1,5 ml de ciclorometano é adicionada a uma solução de 2,61 mmols de trifluormetanossulfonato de triemtilsilila em 1 ml de diclorometano a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 4 horas e, em seguida, a 0°C. Uma solução de 0,83 mmol de (terc-butildimetilsililóxi)(4-cianofenil)acetato de 1-tritil-
10 1H-imidazol-4-ilmetila e 4,17 mmols de trietilsilano em 2 ml de diclorometano é adicionada, e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura reacional é derramada em água gelada e extraída com acetato de etila (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas com sulfato de magnésio e evaporadas. O composto do
15 título é identificado a partir do resíduo com base no R_f por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

d2) (terc-Butildimetilsilanilóxi)(4-cianofenil)acetato de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetila

20 5,0 mmols de trietilamina e 1,0 mmol de anidrido cíclico de ácido propanofosfônico [68957-94-8] (50% em acetato de etila) são adicionados a uma solução de 1,0 mmol de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-2] e 1,0 mmol de ácido (terc-butildimetilsilanilóxi)(4-cianofenil)acético em 20 ml de diclorometano. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 3 horas e diluída com diclorometano. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com HCl 1 M e salmoura, secadas com sulfato de sódio e eva-
25 poradas. O composto do título é identificado a partir do resíduo com base no R_f por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

e2) Ácido terc-Butildimetilsilanilóxi)(4-cianofenil)acético

30 Uma mistura de 1,0 mmol de (terc-butildimetilsilanilóxi)(4-cianofenil)acetato de metila [435344-67-5] em 12 ml de tetraidrofurano, 12 ml de metanol e 12 ml de água é misturada com 4 mmols de hidróxido de lítio e agitada a 0°C por 2 horas. 20 ml de HCl 2 N são adicionados à mistura rea-

cional, que é extraída com éter terc-butil metílico (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e salmoura, secadas com sulfato de sódio, filtradas e evaporadas, e o composto bruto do título é identificado com base no Rf. O composto bruto do título é usado sem purificação adicional no estágio seguinte.

b3) 4-[1-Hidróxi-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetóxi)etil]benzonitrila

20,0 mmols de hidreto de sódio (dispersão a 60% em parafina) são adicionados a uma solução de 20,0 mmols de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol [33769-07-02] em 120 ml de N,N-dimetilformamida absoluta sob argônio. A mistura é aquecida a 100°C por 1 hora e, em seguida, resfriada a 40°C. Uma solução de 20,0 mmols de 4-oxiranilbenzonitrila [52695-39-3] em 10 ml de N,N-dimetilformamida absoluta adicionada gota a gota sob 35-40°C, e a mistura reacional é agitada a 40°C por 15 minutos. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, derramada em água gelada e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido branco a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). Rf = 0,29 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 4,26 (gradiente I).

O composto racêmico é fracionado nos enantiômeros por HPLC quiral preparativa para fornecer o composto do título. O composto do título é isolado como o enantiômero que elui em segundo lugar. Rt* = 13,55 min.

*Método HPLC:

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

Fase móvel: CO₂/metanol 80:20

Vazão: 240 ml/min

Deteção: UV 250 nm

Temperatura: 25°C

Pressão: 15 MPa (150 bar)

Os seguintes compostos são preparados em analogia com o processo descrito no exemplo 1:

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

fluorbenzonitrila,

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

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

partindo de 1-iodo-4-nitrobenzeno [636-98-6].

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

c][1,4]oxazina,

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

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

difluorbenzonitrila,

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

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

partindo de 2-(3,4-difluorfenil)oxirano [111991-13-0]. Rf = 0,31 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 4,20 (gradiente II).

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

15 partindo de 4-iodo-ftalonitrila [69518-17-8].

Exemplo 7

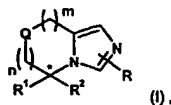
1-[4-5,6-Diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)fenil]etanona

0,47 mmol de solução de brometo de metilmagnésio (3 M em éter dietílico) é adicionado a uma suspensão de 0,47 mmol de 4-(5,6-diidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-5-il)benzonitrila (Exemplo 1) em 5 ml de tolueno absoluto. A mistura reacional é aquecida até refluxo por 16 horas, resfriada e misturada com solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio. A mistura é extraída com acetato de etila-diclorometano 4:1 e as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido como um sólido ligeiramente esbranquiçado a partir do resíduo por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). Rf = 0,34 (diclorometano-metanol 95:5); Rt = 3,54 (gradiente I).

O composto racêmico é fracionado nos enantiômeros por HPLC quiral preparativa para fornecer o composto do título.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral



em que

5 R é deutério, halogênio ou hidrogênio;

R¹ é aril-C₀-C₄ alquila ou heterociclil-C₀-C₄ alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

R² é a) deutério, halogênio, hidróxi, ciano ou hidrogênio; ou
b) C₂-C₈ alquenila, C₂-C₈ alquinila, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₄ alcoxicarbonil-C₁-C₄ alquila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₄ alquilcarbonila, aril-C₀-C₄ alquila, carbóxi-C₁-C₄ alquila, C₃-C₈ cicloalquila ou heterociclil-C₀-C₄-alquila, cujos radicais poderão ser substituídos por 1-4 C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ alcoxicarbonila, C₁-C₈ alquila, C₀-C₈ alquilcarbonila, C₁-C₈ alquilsulfonila, arila opcionalmente substituída, aril-C₀-C₄ alcoxicarbonila, ciano, halogênio, heterociclila opcionalmente substituída, hidróxi, nitro, óxido, oxo, tri-C₁-C₄ alquilsilila, trifluormetóxi ou trifluormetila;

Q é oxigênio ou enxofre;

m é um número 0, 1 ou 2;

n é um número 0, 1 ou 2; e

* designa um átomo de carbono assimétrico; e

25 em que

m e n não são simultaneamente 0;

ou um sal, preferencialmente um sal farmaceuticamente aceitável, desse composto, composto este que mostra uma atividade inibidora de aromatase que é pelo menos 10 vezes maior, mas preferencialmente 20 vezes maior, ou mais preferencialmente 40 vezes maior, do que a do composto de fórmula (I) com configuração oposta em torno do átomo de carbono assi-

métrico marcado com "***".

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R é deutério ou hidrogênio.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R¹ é fenila opcionalmente mono, di ou trissubstituída, ou benzofuranila, benzo[b]tiofenila, benzoimidazolila, benzo[d]isotiazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[b]tiofenila, imidazolila, indazolila, oxazolila, piridila, pirrolila, tiazolila ou tiofenila opcionalmente mono, di ou trissubstituída.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R² é C₁-C₈ alcóxi, hidróxi, C₁-C₈ alquila, aril-C₀-C₄ alquila, deutério, halogênio, ciano ou hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que Q é oxigênio.

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

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

8. Método para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de uma doença ou condição que responde a inibição de aromatase, em particular uma doença proliferativa, em que é usada uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

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

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS DE IMIDAZO**".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I) e a sais, preferencialmente sais farmacologicamente aceitáveis, desses compostos, em que R, R¹, R², Q, m e n têm os significados explicados em detalhes na descrição e * designa um átomo de carbono assimétrico, a um processo para preparação dos compostos e ao uso desses compostos como medicamentos, em particular como inibidores de aromata-se.