



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

(21) **PI0616639-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/10/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 39/395 2006.01
C07D 215/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS DE EXEMESTANO DE (S)-6-METILOXAALQUILA E MÉTODOS DE USO RELACIONADOS**

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2005 US 60/722,204

(73) Titular(es): ENDECE, LLC

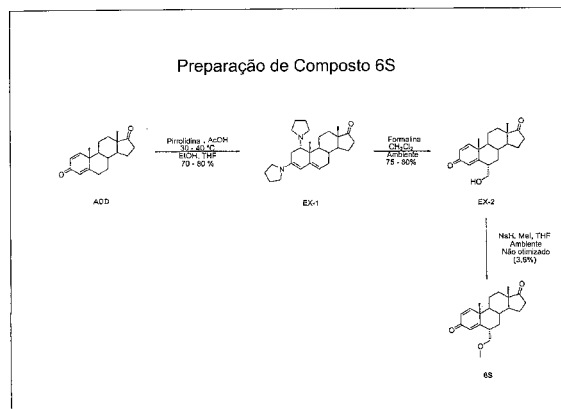
(72) Inventor(es): JAMES G. YARGER, RICHARD J. PARIZA

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006038583 de 02/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/041564 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE EXEMESTANO DE (S)-6-METILOXAALQUILA E MÉTODOS DE USO RELACIONADOS. A presente invenção refere-se a compostos de exemestano 6-metiloxaalquila e composições relacionadas, como pode ser usado, quimioterapeuticamente, para inibir o desenvolvimento e proliferação de células de câncer.



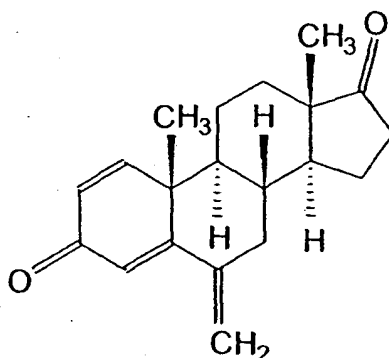
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE EXEMESTANO DE (S)-6-METILOXAALQUILA E MÉTODOS DE USO RELACIONADOS**".

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido nº de
5 série 60/722.204 depositado em 30 de Setembro de 2005, a totalidade do qual é incorporada aqui por referência.

Antecedentes da Invenção

Proliferação celular anormal é usualmente caracterizada por uma taxa aumentada de divisão e em alguns casos crescimento descontrolado. Um exemplo de um distúrbio celular proliferativo é um tumor. Além de
10 apresentarem um sério risco à saúde por si próprios, tumores malignos primários são particularmente problemáticos devido a sua tendência de invadir tecidos adjacentes e sofrer metástase para órgãos distantes no corpo. Até esta data, os métodos mais freqüentemente usados para tratar neoplasia,
15 especialmente formas de tumor sólido de neoplasia, incluem procedimentos cirúrgicos, terapia de radiação, terapias farmacológicas, e combinações dos anteriores.

Terapia farmacológica para câncer de mama pode incluir a administração de exemestano a um paciente. Informação do produto disponibilizada *on-line* pela U.S. Food and Drug Administration descreve exemestano
20 como um inativador de aromatase esteroide, irreversível. Exemestano (que é comercializado como Aromasin ®, é quimicamente descrito como 6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona. Sua fórmula molecular é $C_{20}H_{24}O_2$ e sua fórmula estrutural é como segue :



Entre outras coisas, exemestano reduz as concentrações de estrogênio circulantes em mulheres pós-menopausa desse modo fornecendo um tratamento para alguns pacientes pós-menopausa com câncer de mama dependente de hormônio.

5 Patente U.S. N^{os}. 4.808.616, e 4.904.650 descreve derivados de 6-alkilidenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona, tal como exemestano, e métodos de prepará-los. Patente U.S. N^o. 4.876.045 ensina um método de preparação de derivados de 6-metileno de androsta-1,4-dieno-3,17-dionas reagindo-se um precursor de 17-hidróxi com formaldeído e uma amina, e em seguida
10 oxidando-se o composto resultante. Patente U.S. N^o. 4.990.635 ensina um processo para preparação de derivados de 6-metileno de androsta-1,4-dieno-3,17-dionas reagindo-se androsta-3,5-dieno-17-ona com formaldeído e uma amina, e em seguida desidrogenando-se o composto resultante.

A preparação de intermediários que podem ser úteis na preparação
15 de exemestano é também descrita na literatura. Na Patente U.S. N^o. 3.274.176, há descrito um processo para preparação de 1,3-dipirrolidil- Δ 3,5-androstadieno-17-ona em que Δ 1,4-androstadieno-3,17-diona é refluxado com pirrolidina e o resíduo é cristalizado em metanol para obter 1,3-dipirrolidil- Δ 3,5-androstadieno-17-ona. Na Patente Alemã DD 258820, 6-
20 hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17-diona é preparado a partir de androsta-1,4-dieno-3,17-diona por meio de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona. Uma solução de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona em benzeno-etanol é agitada com formaldeído aquoso (HCHO) até a reação estar concluída. Pedido internacional de co-pendência n^o. PCT/US2005/001248 depositado em 14 de Janeiro de 2005 (Número de Publicação PCT
25 WO 2005/070951) também descreve a preparação de intermediários que são úteis na preparação de exemestano, tal pedido é incorporado aqui por referência, em sua totalidade.

A farmacologia clínica nesta informação do produto exemestano
30 declara que o mecanismo de ação para crescimento de célula de câncer de mama pode ser dependente de estrogênio. Aromatase é descrita como a enzima principal que converte androgênios em estrogênios tanto em mulhe-

res pré- quanto pós-menopausa. É relatado que a fonte principal de estrogênios circulantes em mulheres pós-menopausa é da conversão de androgênios de adrenal e ovário (androstenediona e testosterona) em estrogênios (estrone e estradiol) pela enzima aromatase. Privação de estrogênio através da inibição de aromatase é descrita como um tratamento eficaz e seletivo para alguns pacientes pós-menopausa com câncer de mama dependente de hormônio. Exemestano como um inativador de aromatase esteroidal, irreversível é acreditado agir como um substrato falso para a enzima aromatase, e processado em um intermediário que se liga irreversivelmente ao sítio ativo da enzima causando sua inativação. Exemestano reduz as concentrações de estrogênio circulantes em mulheres pós-menopausa desse modo fornecendo um tratamento para alguns pacientes pós-menopausa com câncer de mama dependente de hormônio.

Entretanto, uma necessidade ainda existe para identificar novos e eficazes agentes para tratamento de câncer .

Sumário da Invenção

Levando-se em consideração o anteriormente mencionado, é um objetivo da presente invenção fornecer compostos quimioterápicos, composições e/ou métodos para seu uso e preparação, desse modo superando várias deficiências e insuficiências da técnica anterior, incluindo aquelas delineadas acima. Será entendido por aqueles versados na técnica que um ou mais aspectos desta invenção podem alcançar certos objetivos, ao mesmo tempo que um ou mais outros aspectos podem alcançar certos outros objetivos. Cada objetivo pode não se aplicar igualmente, em todos os seus aspectos, a cada aspecto desta invenção. Como tal, os seguintes objetivos podem ser observados na alternativa com respeito a qualquer um aspecto desta invenção.

Pode ser um objetivo da presente invenção fornecer um ou mais compostos, composições, e/ou métodos para tratar mais amplamente um estado de doença de câncer, em particular um tal estado ou condição não dependente de hormônio e/ou estrogênio.

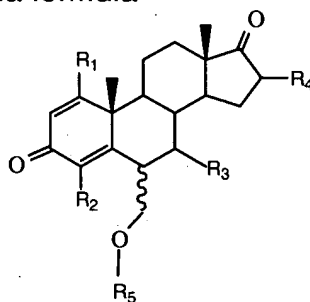
Pode ser outro objetivo da presente invenção fornecer um ou

mais compostos, composições, e/ou métodos para deleterianamente afetar a proliferação ou crescimento celular de câncer sem restrição à inibição de aromatase.

5 Pode ser outro objetivo da presente invenção fornecer de modo geral, sem restrição a qualquer um composto ou composição, o uso de um substituinte de 6-metileno de exemestano para afetar os resultados da qualidade descrita aqui.

Outros objetivos, características, benefícios e vantagens da presente invenção ficarão evidentes a partir deste sumário e das seguintes descrições de certas modalidades, e serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica tendo conhecimento de vários compostos quimioterápicos, métodos e/ou modos de administração. Tais objetivos, características, benefícios, e vantagens ficarão evidentes a partir do acima quando inclusos em conjunto com os exemplos, dados, figuras acompanhantes e todas as inferências razoáveis a serem retiradas deles, sozinhos ou com consideração das referências incorporadas aqui.

Em parte, a presente invenção pode ser direcionada a um composto quimioterápico de uma fórmula

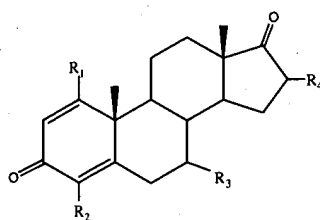


Em um tal composto R_1 , R_2 , R_3 e R_4 podem ser independentemente selecionados de porções de H, alquila, alquila substituída e halogênio. De qualquer maneira, R_5 , pode ser selecionado de porções de alquila e alquila substituída. Um tal composto pode ser selecionado de qualquer um ou mais dos enantiômeros disponíveis, outros isômeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautômeros e possíveis sais destes. Em certas modalidades, R_5 pode ser selecionado de porções de C_1 a cerca de C_6 alquila e C_1 a cerca de C_6 alquila substituída. Em certas tais modalidades, R_5 pode ser metila e, opcionalmente um tal composto pode estar presente como o enantiômero S.

Em parte, a presente invenção pode também ser direcionada a uma composição farmacêutica. Uma tal composição pode compreender um ou mais compostos selecionados daqueles descritos acima, ilustrados abaixo ou de outra maneira inferidos aqui, e combinações destes. Em certas modalidades, uma tal composição pode compreender um componente portador farmacêuticamente aceitável. Sem limitação, uma tal composição pode compreender uma mistura racêmica de compostos. Em certas tais modalidades, um tal composto pode estar presente como o enantiômero S, e R₅ pode ser selecionado de porções de C₁ a cerca de C₆ alquila e C₁ a cerca de C₆ alquila substituída.

Em parte, esta invenção pode também ser direcionada a um método de uso de um substituinte de 6-metileno de exemestano para afetar o desenvolvimento de câncer. Um tal método pode compreender fornecer um composto com uma estrutura de núcleo de exemestano compreendendo um substituinte de metiloxaalquila na posição 6 de uma tal estrutura de núcleo; e contatar um desenvolvimento de câncer com um tal composto. Em certas modalidades a porção de alquila do substituinte de 6-metileno pode ser selecionada de porções de C₁ a cerca de C₆ alquila e C₁ a cerca de C₆ alquila substituída. Em certas tais modalidades a porção de alquila pode ser metila, e o composto pode estar presente como o enantiômero S. De qualquer maneira, um tal método pode compreender contatar com e afetar linhagens de célula de estrogênio(-) e/ou aromatase(+).

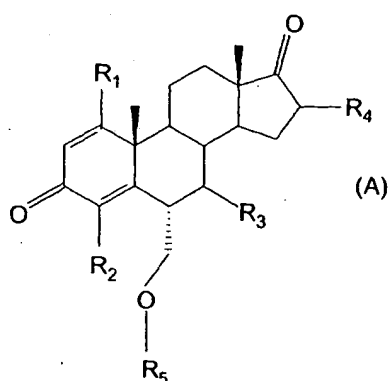
Para propósitos dos presentes compostos, composições e/ou métodos, o seguinte, a menos que de outra maneira indicado, será entendido como tendo o significado atribuído a eles por aqueles versados na técnica ou como de outra maneira indicado com respeito a eles: "estrutura de núcleo de exemestano" significa uma estrutura compreendendo uma estrutura de anel fundido de 3,17-diona-3,5-dieno. Estruturas representativas, sem levar em consideração a substituição, ou a estereoquímica na posição 6 incluem porém não são limitadas a



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 podem ser H, alquila, alquila substituída, halogênio etc., juntamente com tautômeros destes.

Em parte, esta invenção pode também ser direcionada a um método de tratamento de um indivíduo e/ou inibição do crescimento de células de câncer. Um tal método pode compreender fornecer um indivíduo/crescimento de células de câncer; e contatar um tal crescimento com um ou mais compostos selecionados de compostos descritos acima, ilustrados abaixo ou de outra maneira inferidos aqui, e combinações destes. Um tal composto pode estar em uma quantidade pelo menos parcialmente suficiente para inibir o crescimento de tais células de câncer, tal inibição substancialmente sem inibição de aromatase e/ou em uma quantidade ou em uma concentração substancialmente insuficiente para inibir a atividade de aromatase, tal insuficiência como pode ser determinada por comparação com exemestano.

Em certas modalidades, sem limitação, um tal composto pode ser de uma fórmula



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 podem ser independentemente selecionados de porções de H, alquila, alquila substituída e halogênio. Em certas tais modalidades, R_5 pode ser selecionado de porções de alquila e alquila substituída. De qualquer maneira, tais compostos podem ser selecionados de qualquer um ou combinação de possíveis enantiômeros, hidratos, solvatos, tautômeros e sais de tais compostos.

Em certas modalidades, um tal método pode ser realizado com um ou mais compostos, tal como em que R_5 pode ser selecionado de porções de C_1 a cerca de C_6 alquila e C_1 a cerca de C_6 alquila substituída. Como ilustrado abaixo, R_5 pode ser metila. De qualquer maneira, qualquer tal

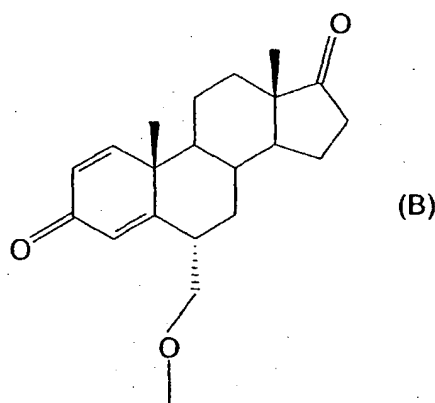
5 composto ou combinações destes podem estar presentes em uma composição farmacêutica. Como ilustrado abaixo, um tal método pode ser usado para inibir linhagens celulares e/ou crescimentos cancerosos de mama, pulmão, cólon, próstata, ovário e pancreático.

Em parte, a presente invenção pode também ser direcionada a

10 um método de uso de um derivado de exemestano de 6-metiloxametila para inibir o crescimento de células de câncer. Um tal método pode compreender fornecer crescimento de célula de câncer; e contatar tais células ou crescimento com um composto de metiloxametila selecionado de um ou mais compostos descritos acima, ilustrados abaixo ou de outra maneira inferidos

15 aqui, e combinações destes. Um tal composto pode estar em uma quantidade pelo menos parcialmente suficiente para inibir tal crescimento celular, tal inibição substancialmente sem inibição de aromatase e/ou em uma quantidade ou em uma concentração substancialmente insuficiente para inibir a atividade de aromatase, tal insuficiência como pode ser determinada por

20 comparação com exemestano. Em certas modalidades, um tal composto pode ser de uma fórmula



Um tal composto pode ser usado para inibir crescimento de tumor ou celular de câncer associado com cânceres de mama, pulmão, cólon, próstata, ovário e pancreático.

Em parte, a presente invenção pode também ser direcionada a um método para preparação de um derivado de oxaalquila de exemestano. Um tal método pode compreender fornecer um derivado de 3,5-dieno de (+)-androsta-1,4-dieno-3,17-diona; formilar um tal dieno na posição 6 deste, para fornecer um derivado de hidroximetila; e alquilar o derivado de hidroximetila. Em certas modalidades, o derivado de 3,5-dieno anteriormente mencionado pode ser preparado por reação de pirrolidina com o 3,17-diona sob condições de reação e catalíticas apropriadas. Vários derivados de oxaalquila, de acordo com esta invenção, são limitados apenas por escolha do agente de alquilação, tais derivados como seriam entendidos por aqueles versados na técnica cientes desta invenção, como disponíveis através de procedimentos sintéticos do tipo descrito aqui ou modificações diretas destes, tais modificações como também seriam entendidas por aqueles versados na técnica. Conseqüentemente, sem limitação, vários reagentes de C₁ a cerca de C₆ alquila e alquila substituída (por exemplo, C₁ a cerca de C₆ alquila linear, linear substituída, ramificada e ramificada substituída, tais substituintes como seriam entendidos na técnica) podem ser usados como descrito aqui para preparar os derivados de oxaalquila correspondentes.

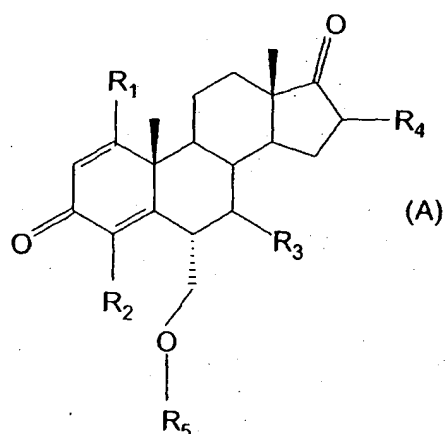
Breve Descrição dos Desenhos

Figura 1 mostra um esquema reacional para preparação de um exemplo de derivado de exemestano de acordo com a invenção.

Figura 2 mostra um esquema reacional para preparação de outro exemplo de derivado de exemestano de acordo com a invenção.

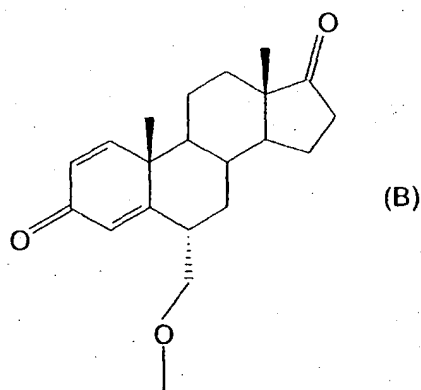
Descrição Detalhada de Certas Modalidades.

Em um aspecto, esta invenção fornece um método para inibição do crescimento de células de um câncer ou um tumor. Em um tal método, as células são expostas a ou contatadas com um composto de Fórmula (A) ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos destes :

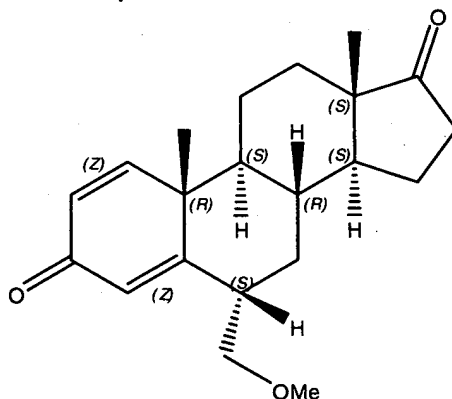


em que cada qual de R₁, R₂, R₃, e R₄, independentemente, é hidrogênio, ha-
logênio ou alquila, e R₅ é alquila.

Um exemplo não limitante específico de composto de Fórmula
(A) tem a Fórmula (B) abaixo:



5 Mais especificamente, exibindo várias ligações estereoquímicas,
um tal composto B pode ser representado como



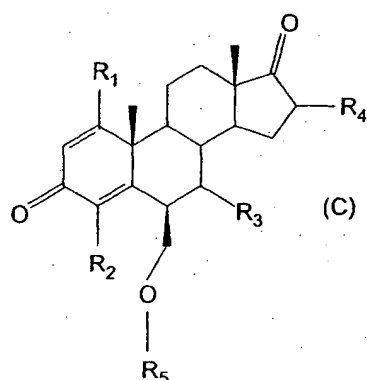
O composto de Fórmula (B) pode ser referido como "6S" ou "E-
xemestano 6S".

Observando-se a Figura 1, o composto de Fórmula (B) pode ser
10 preparado primeiro por preparação de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dieno-17-

ona (EX-1) a partir de (+)-androsta-1, 4-dieno-3, 17-diona (ADD). Um conjunto de condições utiliza (+)-androsta-1,4-dieno-3,17-diona (ADD), 12,2 equivalentes de pirrolidina, ácido acético catalítico, etanol desnaturado (95/5 de etanol/metanol) e 6-7% de tetraidrofurano (base de volume de volume total de etanol e pirrolidina) com aquecimento para 30-40°C durante um mínimo de 16 horas. Uma vez que o conteúdo de ADD é menor do que 3% por área de HPLC, torna-se estático ou EX-1 começa a reverter para ADD, a mistura reacional é resfriada para $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$, coletada e lavada com etanol desnaturado resfriado. As produções são tipicamente 70 - 80% em uma base seca com purezas tipicamente de 90 - 95% por porcentagem de área de HPLC.

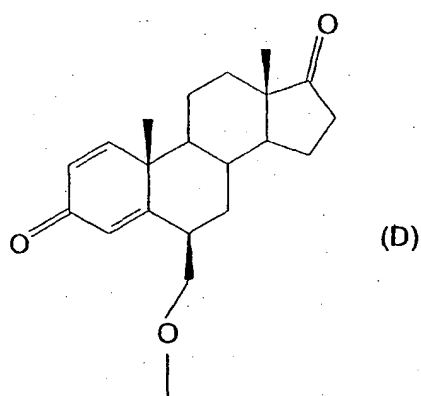
A seguir, 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17-diona (EX-2) é preparado de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dieno-17-ona (EX-1). Um conjunto de condições para a preparação emprega 1 equivalente de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dieno-17-ona (EX-1) e 2,6 equivalentes de formalina (formaldeído) em 10 mL de diclorometano/g de EX-1 em temperatura ambiente. A preparação consiste em acidificação da mistura reacional para um pH de cerca de 2, diluição com ácido sulfúrico a 2% (aquoso, volume/base de volume) e remoção da camada orgânica que é em seguida lavada com ácido sulfúrico a 2% (vol/vol) e 1:1 de água/salmoura. Permuta de solvente em tolueno (aproximadamente 10 mL/g de EX-2 de teoria) é em seguida realizada e o produto cristaliza-se quando permuta de tolueno exala. O produto é coletado, lavado e secado para fornecer 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17-diona (EX-2) em produções de tipicamente 75 - 80%. Pureza é usualmente de 96% ou maior por porcentagem de área de HPLC. A seguir, o 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17-diona (EX-2) pode ser tratado como mostrado na Figura 1 para preparar o composto 6S, que é a Fórmula (B) acima.

Em outro aspecto de um tal método as células são expostas a um composto de Fórmula (C) ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos destes :

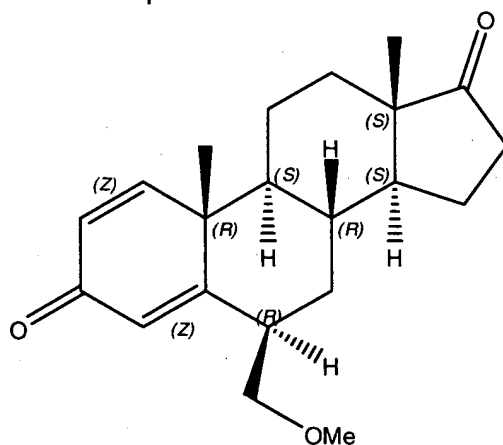


em que cada qual de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , independentemente, é hidrogênio, halogênio ou alquila, e R_5 é alquila.

Um exemplo não limitante específico de composto de Fórmula (C) tem a Fórmula (D) abaixo:



- 5 Mais especificamente exibindo várias ligações estereoquímicas, um tal composto D pode ser representado como



O composto de Fórmula (D) pode ser referido como "6R" ou "E-xemestano 6R".

Observando-se a Figura 2, o composto de Fórmula (D) pode ser

preparado reagindo-se 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17-diona (EX-2) como mostrado na Figura 2 para produzir exemestano e em seguida reagindo-se o exemestano como mostrado na Figura 2 para produzir o composto 6R, que é a Fórmula (D) acima.

5 Para tratar um indivíduo/paciente, uma quantidade eficaz de um ou mais dos presentes compostos, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, é administrada de modo a ser exposta a ou contatar células de câncer ou um tumor. Formas de dosagem eficazes, modos de administração e quantidades de dosagem podem ser determinadas empiricamente, e a pre-
10 paração de tais determinações é inclusa na versatilidade da técnica. É entendido por aqueles versados na técnica que a quantidade de dosagem variará com a atividade do composto particular empregado, curso e/ou progressão do estado de doença, a rotina de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, a identidade de quaisquer outros fármacos sendo administrados ao indivíduo, idade, tamanho e outros fatores bem-
15 conhecidos nas técnicas médicas. Em geral, uma dose diária adequada será aquela quantidade que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico. A dosagem diária total será determinada por um médico assistente dentro do escopo de diagnóstico médico seguro. Se desejado, a dose
20 diária eficaz de um tal composto, ou uma variação farmaceuticamente aceitável ou sal deste, pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses, administrada separadamente em intervalos apropriados durante todo o dia. O tratamento inclui mitigação, bem como eliminação, do estado de doença.

25 Compostos desta invenção podem ser administrados ao paciente para terapia por qualquer rotina adequada de administração, incluindo oralmente, nasalmente, retalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente e topicamente, como por pós, ungüentos ou gotas, incluindo bucalmente e sublingualmente. As rotinas preferidas de administração
30 são oralmente e parenteralmente.

Ao mesmo tempo que é possível para o(s) ingrediente(s) ativo(s) (um ou mais compostos desta invenção e/ou sais farmaceuticamente aceitá-

veis destes, sozinhos ou em combinação com outro agente terapêutico) serem administrados sozinhos, é preferível administrar o(s) ingrediente(s) ativo(s) como uma formulação farmacêutica (composição). As composições farmacêuticas da invenção compreendem o(s) ingrediente(s) ativo(s) em
5 mistura com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, com um ou mais outros compostos, fármacos ou outros materiais. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente.

Formulações farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), retal, vaginal e/ou parenteral. Independente da rotina de administração selecionada, o(s) ingrediente(s) ativo(s) são formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica.

15 A quantidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) que será combinada com um material portador para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro a ser tratado, do modo de administração particular e todos os outros fatores descritos acima. A quantidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) que será combinada com um material portador para produzir
20 uma forma de dosagem única geralmente será aquela quantidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico.

Métodos de preparação de composições ou formulações farmacêuticas incluem a etapa de trazer o(s) ingrediente(s) ativo(s) em associação
25 com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas uniformemente e intimamente trazendo-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) em associação com veículos líquidos, ou veículos sólidos bem divididos, ou ambos, e em seguida, se necessário, moldando-se o produto.

30 Formulações da invenção adequadas para administração oral podem ser na forma de cápsulas, selos, pílulas, comprimidos, losangos (empregando-se uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tra-

gacanto), pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de água-em-óleo ou água-em-óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (empregando-se uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como anti-sépticos bucais e similares, cada qual contendo uma
5 quantidade pré-determinada do(s) ingrediente(s) ativo(s). O(s) ingrediente(s) ativo(s) podem ser também administrados como um bolo, eletuário ou pasta.

Em formas de dosagem sólidas da invenção para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares),
10 o(s) ingrediente(s) ativo(s) é/são misturados com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer dos seguintes: (1) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetil-celulose, alginatos, gelatina, polivinil
15 pirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, tal como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, batata ou amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; (5) agentes de retardo de solução, tal como parafina; (6) aceleradores de absorção, tal como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectan-
20 tes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila de bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes; e (10) agentes colorantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas
25 podem também compreender agentes de tamponamento. Composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macia e dura carregadas empregando-se tais excipientes como lactose ou lactoses, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado e similares.

30 Um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados empregando-se aglutinante (por exemplo,

gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, preservativo, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose sódica reticulada), agente tensoativo ou de dispersão. Comprimidos moldados podem ser preparados moldando em uma máquina adequada uma mistura do(s) ingrediente(s) ativo(s) em pó umedecida com um diluente líquido inerte.

Os comprimidos, e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas da presente invenção, tais como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem opcionalmente ser marcados ou preparados com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem-conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem também ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do(s) ingrediente(s) ativo(s) ali empregando-se, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variadas para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes polímeras, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser esterilizados por, por exemplo, filtração através de um filtro de retenção de bactérias. Estas composições podem também opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de implante que podem ser usadas incluem ceras e substâncias poliméricas. O(s) ingrediente(s) ativo(s) podem também ser em forma microencapsulada.

Formas de dosagem líquidas para administração oral do(s) ingrediente(s) ativo(s) incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além do(s) ingrediente(s) ativo(s), as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo),

glicerol, álcool de tetraidrofurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes.

Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes, colorantes, perfumantes e preservativos. Suspensões, além do(s) ingrediente(s) ativo(s), podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois de isoestearila etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas destes.

Formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado misturando-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) com um ou mais veículos ou excipientes não irritantes adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou salicilato e que é sólido em temperatura ambiente, porém líquido em temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou cavidade vaginal e libera o(s) ingrediente(s) ativo(s). Formulações da presente invenção que são adequadas para administração vaginal também incluem formulações de pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou *spray* contendo tais veículos como são conhecidos na técnica serem apropriados.

Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica do(s) ingrediente(s) ativo(s) incluem pós, *sprays*, ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastros e inalantes. O(s) ingrediente(s) ativo(s) podem ser misturados sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável, e com quaisquer tampões, ou propelentes que podem ser requeridos.

Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além do(s) ingrediente(s) ativo(s), excipientes, tais como gorduras animal e vegetal, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes. Pós e *sprays* podem conter, em adição ao(s) ingrediente(s) ati-

vo(s), excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamido, ou misturas destas substâncias. *Sprays* podem adicionalmente conter propelentes habituais tais como cloro-fluoridrocarbonetos e hidrocarbonetos não substituídos voláteis, tais como

5 butano e propano.

Emplastos transdérmicos têm a vantagem adicionada de fornecer liberação controlada do(s) ingrediente(s) ativo(s) para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser realizadas dissolvendo-se, dispersando-se ou de outra maneira incorporando-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) em um meio

10 apropriado, tal como um material de matriz elastomérica. Realçadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do(s) ingrediente(s) ativo(s) através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de taxa ou dispersando-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma matriz polímera ou gel.

15 Composições farmacêuticas desta invenção adequadas para administração parenteral compreendem o(s) ingrediente(s) ativo(s) em combinação com uma ou mais soluções aquosas ou não aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em dispersões ou soluções

20 injetáveis estéreis exatamente antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem

25 em água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares), e misturas adequadas destes, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. Fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no

30 caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. Pode

também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares nas composições. Além disso, absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

- 5 Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito do(s) ingrediente(s) ativo(s), é desejável retardar a absorção do fármaco a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo pobre solubilidade em água. A taxa de absorção do(s) ingrediente(s) ativo(s) então depende de sua/suas taxa(s) de dissolução que, sucessivamente, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de ingrediente(s) ativo(s) parenteralmente administrados é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o(s) ingrediente(s) ativo(s) em um veículo de óleo.
- 10

- Formas de depósito injetáveis são realizadas por formação de matrizes microencapsuladas do(s) ingrediente(s) ativo(s) em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação do(s) ingrediente(s) ativo(s) para polímero, e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito são também preparadas por captura do(s) ingrediente(s) ativo(s) em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal. Os materiais injetáveis podem ser esterilizados por exemplo, filtrando-se através de um filtro de retenção de bactéria .
- 15
- 20

- 25 As formulações podem ser apresentadas em recipientes selados de dose única ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos, e podem ser armazenadas em uma condição liofilizada requerendo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo água para injeção, imediatamente antes do uso. Suspensões e soluções de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo descrito acima.
- 30

 As composições farmacêuticas da presente invenção podem

também ser usadas na forma de formulações veterinárias, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: (1) administração oral, por exemplo, purgantes (suspensões ou soluções aquosas ou não aquosas), comprimidos, bolos, pós, grânulos ou péletes para mistura com gêneros alimentícios, pastas para aplicação à língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa como, por exemplo, uma suspensão ou solução estéril ou, quando apropriado, por injeção intramamária onde uma suspensão ou solução é introduzida no úbere do animal por meio de seu mamilo; (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, ungüento ou *spray* aplicado à pele; ou (4) intravaginalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma.

Exemplos da invenção

Os seguintes exemplos não limitantes e dados ilustram vários aspectos e características com relação aos compostos, composições e/ou métodos da presente invenção, incluindo o uso de uma faixa de derivados de metiloxaalquila de exemestano, como são disponíveis através de metodologias sintéticas descritas aqui. Em comparação com a técnica anterior, os presentes compostos, composições e/ou métodos fornecem resultados e dados que são surpreendentes, não esperados e contrários a ela. Ao mesmo tempo que a utilidade desta invenção é ilustrada através do uso de diversos compostos e porções incorporadas aqui, será entendido por aqueles versados na técnica que resultados comparáveis são obteníveis com vários outros compostos, composições e métodos relacionados, como são comensurados com o escopo desta invenção.

Exemplo 1

Atividade de Compostos de Exemestano de 6-Metiloxametila contra linhagens de célula de câncer. Linhagens de célula derivada de câncer foram usadas para o seguinte ensaio de inibição de crescimento. A capacidade do composto de Fórmula (B) acima e o composto de Fórmula (D) acima para inibir o crescimento de célula derivada de câncer foi comparada a exemestano como um controle.

A viabilidade celular é determinada empregando-se o ensaio de

MTS. Este procedimento colorimétrico avalia a conversão do reagente MTS (um sal de tetrazóleo) em formazan por células vivas. A produção de formazan é quantificada por avaliação espectrofotométrica a 490 nm e é proporcional ao número de célula viável. As células são cultivadas e tratadas. O

5 seguinte tratamento, 100 µl de meio de crescimento, é removido e as células incubadas com 20µl de Um Reagente de Solução aquoso CellTiter 96® (1,9 mg/ml em PBS, pH 6,0) durante 1-3 horas a 37°C. Valores de absorvência (OD) são medidos empregando-se uma leitora de microplaca µQuant em

10 a dose inibitória de 50% (IC₅₀) e são reportados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Linhagem Celular	Tipo de câncer	Valores de IC ₅₀ Médios *		
		Exemestano 6R Fórmula (D)	Exemestano 6S Fórmula (B)	Exemestano (controle)
MDA-MB-231	Mama	> 200 µM	77 µM	64 µM
MCF-7	Mama	> 200 µM	> 200 µM	96 µM
MV 522	Pulmão	> 200 µM	95 µM	103 µM
NIH:H23	Pulmão	> 200 µM	106 µM	50 µM
HT-29	Cólon	> 200 µM	110 µM	103 µM
PC-3	Próstata	> 200 µM	108 µM	105 µM
SK-OV-3	Ovário	> 200 µM	106 µM	78 µM
NIH: OVCAR-3	Ovário	> 200 µM	54 µM	73 µM
Capan-1	Pâncreas	> 200 µM	176 µM	98 µM
Capan-2	Pâncreas	> 200 µM	104 µM	94 µM

* Todos os dados representam a média de 2 experiências independentes.

Ensaio adicionais foram realizados para avaliar a atividade de inibição de crescimento do composto de Fórmula (B) acima e do composto

15 de Fórmula (D) comparados ao exemestano como um controle. A porcentagem de crescimento celular inibido em uma dose de 200 µM é reportada na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Linhagem Celular	Tipo de câncer	Resposta de Porcentagem Média a 200 µM		
		Exemestano 6R Fórmula (D)	Exemestano 6S Fórmula (B)	Exemestano (controle)
MDA-MB-231	Mama	21%	95%	67%
MCF-7	Mama	0%	56%	68%
MV 522	Pulmão	19%	96%	79%
NIH:H23	Pulmão	12%	65%	81%
HT-29	Colon	8%	80%	75%
PC-3	Próstata	0%	78%	67%
SK-OV-3	Ovário	0,3%	98%	85%
NIH: OVCAR-3	Ovário	6%	78%	88%
Capan-1	Pâncreas	5%	28%	74%
Capan-2	Pâncreas	15%	46%	56%

A Tabela 3 abaixo fornece a informação de linhagem celular .

Tabela 3

Linhagem Celular	Tipo de câncer	Histologia / Características
MDA-MB-231	Mama	Adenocarcinoma/ER(-) Aromatase (+)
MCF-7	Mama	Adenocarcinoma/ER(+) Aromatase (-)
MV 522	Pulmão	NSCLC/ER (?) Metastático
NIH:H23	Pulmão	NSCLC/ER (+) Metastático
HT-29	Cólon	Adenocarcinoma/ER(-)
PC-3	Próstata	Adenocarcinoma/ER(-)
SK-OV-3	Ovário	Adenocarcinoma/ER(-) Aromatase (+)
NIH: OVCAR-3	Ovário	Adenocarcinoma/ER(+) Aromatase (-)
Capan-1	Pâncreas	Adenocarcinoma/ER(+)
Capan-2	Pâncreas	Adenocarcinoma/ER(-)

- O composto de Fórmula (B) (6S) demonstra excelente atividade
- 5 contra uma variedade de linhagens de célula de câncer (95-98% de inibição – vide a Tabela 2). Por comparação, o exemestano (controle) exibe atividade

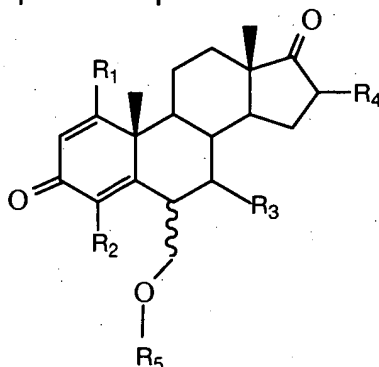
marginal contra as mesmas linhagens celulares. Além disso, sob as condições e protocolos empregados, os dados consistentemente mostram que a Fórmula (B) (exemestano 6S) funciona melhor contra linhagens celulares que são estrogênio (-) e/ou aromatase (+), quando comparadas às linhagens celulares que são estrogênio (+) e aromatase (-).

Desse modo, os compostos de exemestano substituídos por 6-metileno descritos aqui foram descobertos serem capazes de inibir o crescimento de células de câncer. Isto indica que os derivados de exemestano descritos aqui são úteis para tratamentos de câncer e terapias quando fornecidos a um paciente individualmente ou em várias combinações um com o outro ou com outros compostos que têm atividade anticâncer ou antitumor. Levando em consideração a capacidade dos derivados de exemestano descritos aqui para inibir vários tipos de células de câncer, derivados de exemestano descritos aqui são úteis como agentes antitumor ou agentes antiproliferativos para aplicações quimioterápicas de câncer .

Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência a certas modalidades, alguém versado na técnica apreciará que a presente invenção pode ser praticada por outras que não as modalidades descritas, que foram apresentadas para propósitos de ilustração e não de limitação. Portanto, o escopo das reivindicações anexas não deve ser limitado à descrição das modalidades contidas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto quimioterápico de uma fórmula



em que cada de R₁, R₂, R₃ e R₄ é independentemente selecionado de porções H, alquila, alquila substituída e halogênio; e R₅ é selecionado de porções de alquila e alquila substituída; enantiômeros, hidratos, solvatos, tautômeros e sais dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R₅ é selecionado de porções C₁ a cerca de C₆ alquila e C₁ a cerca de C₆ alquila substituída.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R₅ é metila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, onde o referido composto é o enantiômero S.

5. Composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado de compostos como definido na reivindicação 1, e combinações dos mesmos, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que o referido composto compreende uma mistura racêmica dos referidos compostos.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, compreendendo o enantiômero S, e R₅ é selecionado de porções de C₁ a cerca de C₆ alquila e C₁ a cerca de C₆ alquila substituída.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que R₅ é metila.

9. Método de uso de um substituinte de 6-metileno de exemestano para afetar o desenvolvimento de câncer, o referido método compreendendo:

prover um composto com uma estrutura de núcleo de exemestano compreendendo um substituinte de metiloxaalquila na posição 6 da referida estrutura de núcleo; e

5 contatar um desenvolvimento de câncer com o referido composto.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a porção alquila do referido substituinte de 6-metileno é selecionado de porções de C₁ a cerca de C₆ alquila e C₁ a cerca de C₆ alquila substituída.

10 11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a referida porção alquila é metila.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o referido composto é o enantiômero S.

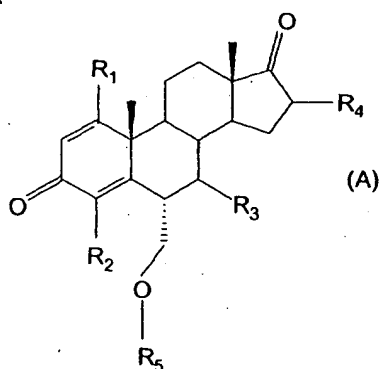
13. Método de acordo com a reivindicação 9, compreendendo contatar com linhagens celulares de estrogênio (-) e aromatase (+).

15 14. Método de inibir o desenvolvimento de células de câncer, o referido método compreendendo:

fornecer um desenvolvimento de células de câncer; e

20 contatar as referidas células com um composto selecionado de compostos como definido na reivindicação 1 e combinações dos mesmos, o referido composto em uma quantidade pelo menos parcialmente suficiente para inibir o referido desenvolvimento.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o referido composto é de uma fórmula



25 em que cada de R₁, R₂, R₃ e R₄ é independentemente selecionado de porções H, alquila, alquila substituída e halogênio; e R₅ é selecionado de porções de alquila e alquila substituída; enantiômeros, hidratos, solvatos, tau-

tômeros e sais dos mesmos.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que R_5 é selecionado de porções de C_1 a cerca de C_6 alquila e C_1 a cerca de C_6 alquila substituída.

5 17. Método de acordo com a reivindicação 16, em que R_5 é metila.

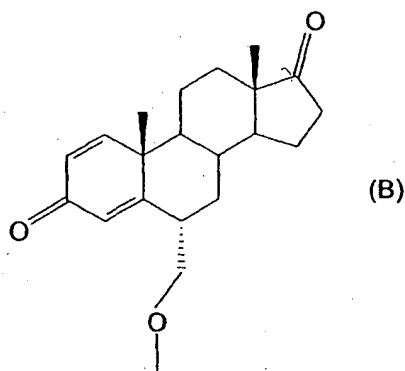
18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o referido desenvolvimento de câncer é selecionado de desenvolvimentos de mama, pulmão, cólon, próstata, ovário e pancreáticos.

10 19. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o referido composto está em uma composição farmacêutica.

20. Método de usar um derivado de exemestano de 6-metiloxametila para inibir o desenvolvimento de células de câncer, o referido método compreendendo:

15 fornecer um desenvolvimento de células de câncer; e
contatar as referidas células com um composto de metiloxametila selecionado dos referidos compostos como definido na reivindicação 1, o referido composto em uma quantidade pelo menos parcialmente suficiente para inibir o referido desenvolvimento.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o referido composto é de uma fórmula



22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que o referido desenvolvimento de câncer é selecionado de desenvolvimentos de mama, pulmão, cólon, próstata, ovário e pancreáticos.

Preparação de Composto 6S

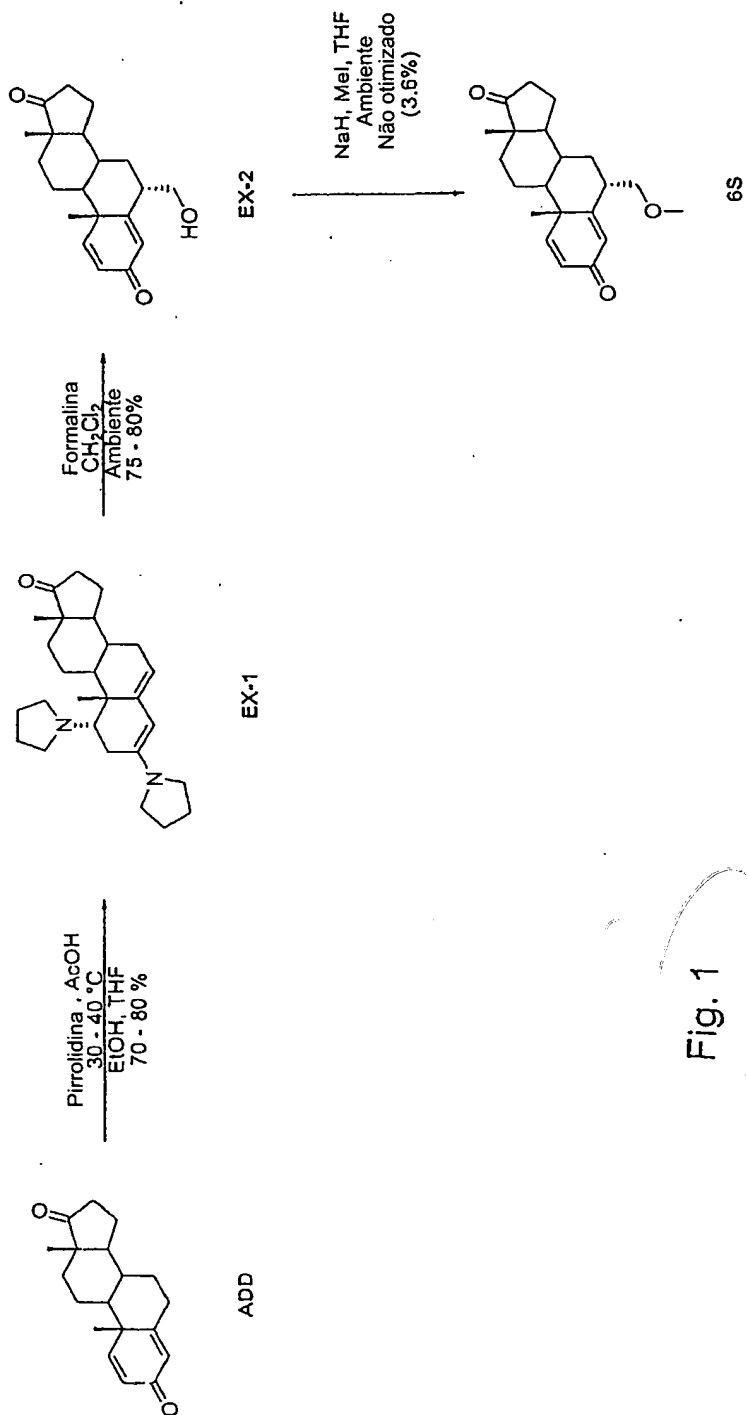
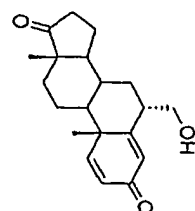


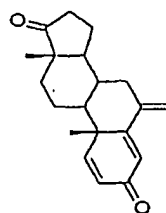
Fig. 1

Preparação de Composto 6S



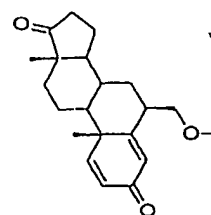
EX-2

1. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 to 30 °C
2. KOH , MeOH , 40 - 50 °C (90 - 95%)
3. Recristalização (como necessário, 90 - 95%)



Exemestano

MeOH , H_2SO_4
Vários dias
Mistura de equilíbrio
Cromatografia requerida



6R

Fig. 2

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE EXEMESTANO DE (S)-6-METILOXAALQUILA E MÉTODOS DE USO RELACIONADOS"**.

A presente invenção refere-se a compostos de exemestano de
5 6-metiloxaalquila e composições relacionadas, como pode ser usado, quimi-
oterapeuticamente, para inibir o desenvolvimento e proliferação de células
de câncer.