



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

(11) PI 0015567-5 B1

(22) Data do Depósito: 06/11/2000

(45) Data de Concessão: 25/10/2016



* B R P I 0 0 1 5 5 6 7 B 1 *

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) **Int.Cl.:** C07C 59/90; C07C 62/32; C07C 65/40

(30) **Prioridade Unionista:** 02/10/2000 US 60/237,233, 05/11/1999 US 60/163,806, 06/09/2000 US 60/231,836

(73) **Titular(es):** EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.

(72) **Inventor(es):** ANDREA LEONE-BAY, Cientista, KELLY KRAFT, Cientista, DESTARDI MOYE-SHERMAN, Cientista, DAVID GSCHNEIDNER, Cientista, MARIA A.P. BOYD, Cientista, PUCHUN LIU, Cientista, PINGWAH TANG, Cientista, JUN LIAO, Cientista, JOHN E. SMARTH, JOHN J. FREEMAN, JR, Cientista

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

Campo da invenção

5 A invenção presente refere-se a compostos de ácido fenoxicarboxílico para liberar agentes ativos, tais como agentes biológica e quimicamente ativos, num alvo. Estes compostos são bem apropriados para formar misturas não covalentes com agentes ativos para administração oral,
10 intracólica, pulmonar, e outras vias de administração, em animais. Divulgam-se também métodos de preparação e de administração de tais composições.

Histórico da invenção

Meios convencionais para liberar agentes ativos são
15 freqüentemente limitados severamente por barreiras biológicas, químicas e físicas. Tipicamente, estas barreiras são impostas pelo ambiente através do qual ocorre a liberação, o ambiente do alvo da liberação, e/ou o próprio alvo. Agentes biológica e quimicamente ativos são particularmente
20 vulneráveis a tais barreiras.

Na liberação de agentes farmacológicos e terapêuticos biologicamente ativos e quimicamente ativos em animais, as barreiras são impostas pelo corpo. Exemplos de barreiras físicas são a pele, bicamadas lipídicas e várias membranas orgânicas que são relativamente impermeáveis a determinados
25 agentes ativos, mas que precisam ser atravessadas antes de atingir um alvo, tal como o sistema circulatório. As barreiras químicas incluem, mas não estão limitadas, a variações de pH no trato gastrointestinal (GI) e enzimas degradantes.

30 Estas barreiras são de importância particular no projeto de sistemas de liberação oral. A liberação oral de muitos agentes biológica ou quimicamente ativos deveria ser a via escolhida para administrar em animais não fossem as barreiras biológicas, químicas e físicas. Entre os numerosos
35 agentes que não são tipicamente receptíveis para administração oral estão os peptídios biológica e quimicamente ativos, tais como calcitonina e insulina;

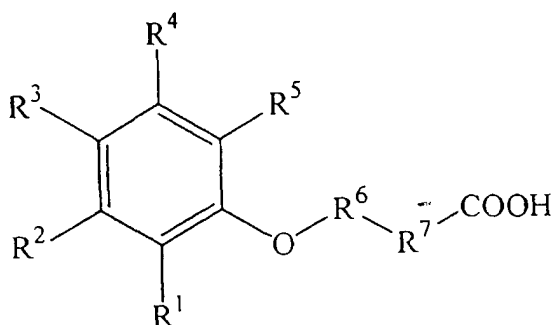
polissacarídios, e em particular mucopolissacarídios incluindo, porém não limitados a, heparina; heparinóides; antibióticos; e outras substâncias orgânicas. Estes agentes podem tornar-se rapidamente ineficazes ou serem destruídos no trato gastrointestinal por hidrólise de ácido, enzimas, e os semelhantes. Além disso, o tamanho e a estrutura de fármacos macromoleculares podem impedir a absorção. Métodos mais antigos para administrar oralmente agentes farmacológicos vulneráveis confiam na co-administração de adjuvantes (por exemplo, resorcinóis e tensoativos não iônicos tais como polioxietileno oleil éter e n-hexadecil polietileno éter) para aumentar artificialmente a permeabilidade das paredes intestinais, assim como a co-administração de inibidores enzimáticos (por exemplo, inibidores de tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFP) e trasilol) para inibir a degradação enzimática. Descreveram-se também os lipossomos como sistemas de liberação de fármacos para a insulina e a heparina. Entretanto, o uso de tais sistemas de liberação de fármacos de espectro amplo é excluído porque: (1) os sistemas requerem quantidades tóxicas de adjuvantes ou inibidores; (2) cargas apropriadas de baixo peso molecular, isto é, agentes ativos, não estão disponíveis; (3) os sistemas exibem estabilidade reduzida e prazo de validade inadequado; (4) os sistemas são difíceis de fabricar; (5) os sistemas falham na proteção do agente ativo (carga); (6) os sistemas alteram desfavoravelmente o agente ativo; ou (7) os sistemas falham ao permitir ou promover a absorção do agente ativo.

Mais recentemente, micro-esferas proteínóides têm sido usadas para liberar fármacos. Vide, por exemplo, as patentes U.S. N°s. 5.401.516, 5.443.841 e RE. 35.862. Além disso, determinados aminoácidos modificados têm sido usados para liberar fármacos. Vide, por exemplo, as patentes U.S. N°s. 5.629.020, 5.643.957, 5.766.633, 5.776.888 e 5.866.536.

Entretanto, há ainda necessidade de sistemas de liberação simples e baratos, que sejam preparados facilmente e que possam liberar uma faixa ampla de agentes ativos por várias vias.

5 Sumário da invenção

A invenção presente provê compostos e composições que facilitam a liberação de agentes ativos. Compostos de agente de liberação da invenção presente incluem aqueles tendo a fórmula seguinte:



- 10 e sais dos mesmos, sendo que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são independentemente H, -OH, halogênio, alquila de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , $-C(O)R^8$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, ou $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})^-$; R^5 é H, -OH, $-NO_2$, halogênio, $-CF_3$, $-NR^{14}R^{15}$, $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$, amida, alcoxi de C_1 - C_{12} , alquila de C_1 - C_{12} ,
 15 alquenila de C_2 - C_{12} , carbamato, carbonato, uréia, ou $-C(O)R^{18}$; R^5 é opcionalmente substituído com halogênio, -OH, -SH, ou -COOH; R^5 é opcionalmente interrompido por O, N, S, ou $-C(O)-$; R^6 é alquileno de C_1 - C_{12} , alquenileno de C_2 - C_{12} , ou arileno; R^6 é opcionalmente substituído com
 20 alquila de C_1 - C_4 , alquenila de C_2 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , -OH, -SH, halogênio, $-NH_2$, ou $-CO_2R^8$; R^6 é opcionalmente interrompido por O ou N; R^7 é uma ligação ou arileno; R^7 é opcionalmente substituído com -OH, halogênio, $-C(O)CH_3$, $-NR^{10}R^{11}$, ou $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$; R^8 é H, alquila de C_1 - C_4 ,
 25 alquenila de C_2 - C_4 , $-NH_2$; R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} são independentemente H ou alquila de C_1 - C_{10} ; R^{13} é um haleto, hidróxido, sulfato, tetrafluorborato, ou fosfato; R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente H, alquila de C_1 - C_{10} , alquila de C_1 - C_{10} substituída com -COOH, alquenila de C_2 - C_{12} ,
 30 alquenila de C_2 - C_{12} substituída com -COOH, $-C(O)R^{17}$; R^{17} é

-OH, alquila de C₁-C₁₀, ou alquênica de C₂-C₁₂; e R¹⁸ é H, alquila de C₁-C₆, -OH, -NR¹⁴R¹⁵, ou N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻, com a condição que quando R¹, R², R³, R⁴, e R⁵ são H, e R⁷ é uma ligação então R⁶ não é um alquila de C₁-C₆, C₉ ou C₁₀;
 5 quando R¹, R², R³, e R⁴ são H, R⁵ é -OH, R⁷ é uma ligação então R⁶ não é um alquila de C₁-C₃; quando pelo menos um dentre R¹, R², R³, e R⁴ não é H, R⁵ é -OH, R⁷ é uma ligação, então R⁶ não é um alquila de C₁-C₄; quando R¹, R², e R³ são H, R⁴ é -OCH₃, R⁵ é -C(O)CH₃, e R⁶ é uma
 10 ligação então R⁷ não é um alquila de C₃; e quando R¹, R², R⁴, e R⁵ são H, R³ é OH, e R⁷ é uma ligação então R⁶ não é metila.

De acordo com uma incorporação preferida, R¹ é hidrogênio; R², R³, e R⁴ são independentemente,
 15 hidrogênio, halogênio, -OH, ou -OCH₃; R⁵ é hidrogênio, -OH, ou -C(O)CH₃; R⁶ é alquênico de C₁-C₁₂, e R⁷ é uma ligação ou parafenileno. R⁷ é mais preferivelmente um alquila de C₇-C₉.

De acordo com outra incorporação preferida, pelo menos um
 20 dentre R¹, R², R³, e R⁴ é hidrogênio, -C(O)CH₃, -OH, -Cl, -OCH₃, -F, ou -NO₂. Numa incorporação mais preferida, R² é -C(O)CH₃, -OH, -OCH₃, ou -Cl. Em outra incorporação mais preferida, R³ é -Cl, -OCH₃, -F, ou -OH. Numa ainda outra incorporação mais preferida, R⁴ é -OCH₃ ou -NO₂.

25 De acordo com ainda outra incorporação preferida, R⁵ é -C(O)CH₃, -OH, -H, -CH=CHCH₃, -NH₂, -NO₂, -NHC(O)CH₃, -CH=CHCO₂H, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -COOH, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(OH)(CH₃)₂, ou -CH(OH)CH₃.

30 De acordo com ainda outra incorporação preferida, R⁶ é um alquênico de C₁-C₁₂ linear. Mais preferivelmente, R⁶ é -(CH₂)_n-, onde n é um número inteiro de 1 até 10.

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R⁴ e R⁵ não são alquilas ou halogênios.

35 De acordo com ainda outra incorporação preferida, R⁷ é parafenileno ou uma ligação.

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R⁶ é -

CH_2- e R^7 é fenileno e, mais preferivelmente parafenileno. Mais preferivelmente, pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 é hidrogênio. Mais preferivelmente, R^5 é $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

5 De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^7 é uma ligação, R^5 é $-\text{OH}$, e R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são hidrogênios. R^6 é preferivelmente alquileno de C_4 - C_{12} e, mais preferivelmente, alquileno de C_4 - C_9 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^7 é
10 uma ligação, R^5 é $-\text{OH}$, e pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 não é hidrogênio. R^6 é preferivelmente alquileno de C_1 - C_{12} , mais preferivelmente alquileno de C_5 - C_{12} , e o mais preferivelmente alquileno de C_5 - C_9 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^7 é
15 uma ligação, R^5 é $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, e R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são hidrogênios. R^6 é preferivelmente alquileno de C_1 - C_{12} , mais preferivelmente alquileno de C_3 - C_{12} , e o mais preferivelmente alquileno de C_3 - C_7 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^7 é
20 uma ligação e R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são hidrogênios. Preferivelmente, R^6 é um alquileno de C_7 - C_8 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^7 é
uma ligação, R^5 é hidrogênio, e pelo menos um dentre R^1 ,
 R^2 , R^3 , e R^4 não é hidrogênio. R^6 é preferivelmente
25 alquileno de C_1 - C_{12} , mais preferivelmente alquileno de C_4 - C_9 , e o mais preferivelmente alquileno de C_7 - C_8 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^2 é $-\text{OH}$. Mais preferivelmente, R^7 é uma ligação e R^5 é hidrogênio. Preferivelmente, R^6 é alquileno de C_1 - C_{12} ,
30 mais preferivelmente alquileno de C_3 - C_9 , e o mais preferivelmente alquileno de C_7 .

De acordo com ainda outra incorporação preferida, R^3 é $-\text{OH}$. Mais preferivelmente, R^7 é uma ligação e R^5 é hidrogênio. R^6 é preferivelmente alquileno de C_1 - C_{12} , mais
35 preferivelmente alquileno de C_3 - C_9 , e o mais preferivelmente alquileno de C_7 . Compostos de agente de liberação preferido incluem, mas não estão limitados

àqueles descritos na Tabela 1 abaixo, e sais dos mesmos.

Tabela 1

Comp. #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	H	C(O)CH ₃	CH ₂	p-fenil
2	H	H	H	H	OH	CH ₂	p-fenil
3	H	H	H	H	OH	CH ₂	Ligação
4	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₃	Ligação
5	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₅	Ligação
6	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₆	Ligação
7	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₇	Ligação
8	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₉	Ligação
9	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₃	Ligação
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	Ligação
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	Ligação
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
13	H	H	H	H	H	CH ₂	Ligação
14	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃	Ligação
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	Ligação
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	Ligação
17	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₁₀	Ligação
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	Ligação
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	Ligação
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	Ligação
22	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	Ligação
23	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	Ligação
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	Ligação
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	Ligação
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	Ligação
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	Ligação
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	Ligação
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	Ligação
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
Comp. #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
34	H	H	H	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	Ligação
35	H	H	H	H	OCH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
37	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂	p-fenil
38	H	H	H	OH	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
39	H	H	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
44	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₉	Ligação
45	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₅	Ligação
46	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₃	Ligação
47	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
48	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₉	Ligação

49	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₅	Ligação
50	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₃	Ligação
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₉	Ligação
52	H	H	H	H	C(O)NH ₂	CH ₂	p-fenil
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₉	Ligação
55	H	H	OCH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
56	H	OCH ₃	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
57	H	H	OH	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
58	H	H	CH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	Ligação
59	H	H	H	H	C(O)H	CH ₂	p-fenil
60	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₅	Ligação
61	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₇	Ligação
62	H	H	C(O)CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
63	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
64	H	C(O)CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
66	H	H	H	H	H	CH ₂	p-fenil
67	H	H	OH	H	H	CH ₂	p-fenil
68	H	Cl	H	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
69	H	H	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	Ligação
71	H	H	F	H	F	(CH ₂) ₇	Ligação
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	Ligação
Comp. #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
73	H	H	H	H	Cl	(CH ₂) ₇	Ligação
74	H	NO ₂	H	H	OH	(CH ₂) ₇	Ligação
75	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₄	Ligação
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	Ligação
77	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₇	Ligação
78	H	H	H	H	Cl	CH ₂	p-fenil
79	H	H	H	H	OH	CH ₂ CH(OH)	p-fenil
80	H	H	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₆ - CH(CH ₃)	Ligação
81	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₆ - CH(CH ₃)	Ligação
82	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₆ - CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	Ligação
88	H	H	H	H	-C(O)NH- (CH ₂) ₉ -OH	CH ₂	Ligação
92	H	H	H	H	O(CH ₂) ₅ COOH	(CH ₂) ₅	Ligação
93	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₇	Ligação
94	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅	Ligação
95	H	H	NO ₂	H	H	p- fenileno	Ligação
96	H	H	NH ₂	H	H	p- fenileno	Ligação
97	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ - (C(CH ₃) ₂)	Ligação

98	H	H	H	C(O)NH ₂	-O(CH ₂) ₇ - COOH	-(CH ₂) ₇ -	Ligação
----	---	---	---	---------------------	---	------------------------------------	---------

Observação: o termo "p-fenil" representa para-fenileno.

Os compostos mais preferidos incluem, mas não estão limitados aos compostos de números 5, 7, 11, 12, 43, e 47.

5 A invenção provê também uma composição compreendendo um dos compostos de agente de liberação da fórmula acima, incluindo aqueles compostos excluídos por condição, e pelo menos um agente ativo. Estas composições liberam agentes ativos para sistemas biológicos selecionados por
10 melhoria ou aumento da biodisponibilidade do agente ativo comparada com a administração do agente ativo sem o composto de agente de liberação.

Provêm-se também formas unidades de dosagem compreendendo as composições. A unidade de dosagem pode estar na forma
15 de um líquido ou de um sólido, tal como um comprimido, cápsula ou partícula, incluindo um pó ou sache.

Outra incorporação é um método para administrar um agente ativo num animal necessitando do agente ativo, administrando uma composição compreendendo um dos
20 compostos de agente de liberação da fórmula acima, incluindo aqueles compostos excluídos por condição, e o agente ativo para o animal. Vias de administração preferidas incluem via oral, intracólica e pulmonar.

Outra incorporação ainda é um método para tratar uma
25 doença ou para conseguir um efeito psicológico desejado num animal administrando a composição da invenção presente.

Outra incorporação ainda é um método para preparar uma composição da invenção presente misturando pelo menos um
30 composto de agente de liberação da fórmula acima, incluindo aqueles compostos excluídos por condição, e pelo menos um agente ativo.

Descrição detalhada da invenção

Compostos de agente de liberação

35 Os termos "alquila" e "alquenila" como usados aqui

incluem substituintes alquilas e alquenilas lineares e ramificados, respectivamente.

Os compostos de agente de liberação podem estar na forma do ácido carboxílico ou sais do mesmo. Sais apropriados
5 incluem, mas não estão limitados a, sais orgânicos e inorgânicos, por exemplo, sais de metais alcalinos, tais como sódio, potássio e lítio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como magnésio, cálcio ou bário; sais de amônio; aminoácidos básicos, tal como lisina ou arginina;
10 e aminas orgânicas, tal como dimetilamina ou piridina. Preferivelmente, os sais são sais de sódio. Os sais podem ser sais monovalentes ou polivalentes, tais como sais monossódicos e dissódicos. Um sal dissódico preferido é o sal dissódico do composto 47. Os sais podem ser solúveis,
15 incluindo solúveis em etanol, e hidratos.

Sais de compostos de agente de liberação da invenção presente podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, sais de sódio podem ser preparados dissolvendo o composto de agente de liberação em etanol e
20 adicionando hidróxido de sódio aquoso.

O composto de agente de liberação pode ser purificado por recristalização ou por fracionamento de um ou mais suportes cromatográficos sólidos, sozinhos ou ligados em tandem. Sistemas de solvente de recristalização
25 apropriados incluem, mas não estão limitados a acetoneitrila, metanol, e tetraidrofurano. O fracionamento pode ser executado sobre um suporte cromatográfico apropriado tal como alumina, usando misturas de metanol/n-propanol como fase móvel; cromatografia de fase
30 inversa usando misturas de ácido trifluoracético/acetoneitrila como fase móvel; e cromatografia de troca iônica usando água ou um tampão apropriado como fase móvel. Quando se executa cromatografia de troca aniônica, emprega-se
35 preferivelmente um gradiente de cloreto de sódio de 0-500 mM.

Agentes ativos

Agentes ativos apropriados para usar na invenção presente incluem agentes biologicamente ativos e agentes quimicamente ativos, incluindo, mas não limitados a pesticidas, agentes farmacológicos, e agentes terapêuticos.

Por exemplo, agentes biológica ou quimicamente ativos apropriados para uso na invenção presente incluem, mas não estão limitados a, proteínas; polipeptídeos; peptídeos; hormônios; polissacarídeos, e particularmente misturas de mucopolissacarídeos; carboidratos; lipídeos; moléculas orgânicas polares pequenas (isto é, moléculas orgânicas polares tendo um peso molecular de 500 daltons ou menos); outros compostos orgânicos; e particularmente compostos que por si mesmos não passem (ou que passem somente uma parte da dose administrada) através da mucosa gastrointestinal e/ou são suscetíveis clivagem química por ácidos e enzimas no trato gastrointestinal; ou qualquer combinação dos mesmos.

Exemplos adicionais incluem, mas não estão limitados aos seguintes, incluindo fontes sintéticas, naturais ou recombinantes dos mesmos: hormônios de crescimento (hGH), hormônios de crescimento humano recombinantes (rhGH), hormônios de crescimento bovino e hormônios de crescimento suíno; hormônios de liberação de hormônio de crescimento; interferons, incluindo α , β e γ ; interleucina-1; interleucina-2, insulina, incluindo suína, bovina, humana, e recombinante humano, opcionalmente tendo íons contadores incluindo zinco, sódio, cálcio e amônio; fator de crescimento como insulina, incluindo IGF-1; heparina, incluindo heparina não fracionada, heparinóides, demartans, condroitinas, heparina de baixo peso molecular, heparina de peso molecular muito baixo e heparina de peso molecular ultrabaixo; calcitonina, incluindo de salmão, de enguia, suína e humana; eritropoetina; fator natriurético atrial; antígenos, anticorpos monoclonais; somatostatina; inibidores de protease; adrenocorticotropina, hormônio de

liberação de gonadotropina, oxitocina; hormônio liberador de hormônio de leutinização; hormônio estimulador de folículo; glicocerebrosidase; trombopoetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopressina; cromolinaa sódica (cromoglicato de sódio ou de di-sódio);
5 vancomicina; desferrioxamina (DFO); bisfosfonatos, incluindo alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato, e incadronato; hormônio paratiróideo (PHT), incluindo seus fragmentos;
10 antimicrobianos, incluindo antibióticos, antibactericidas e agentes fungicidas; vitaminas; derivados modificados por polietileno glicol (PEG) ou miméticos, fragmentos, análogos destes compostos; ou qualquer combinação dos mesmos. Exemplos não limitativos de antibióticos incluem
15 antibióticos de ação gram-positivo, bactericidas, lipopeptídeos e peptídeos cíclicos, tal como daptomicina e análogos do mesmo.

Um agente ativo preferido é a daptomicina. A daptomicina é descrita por Baltz em "Biotechnology of Antibiotics",
20 2ª edição, editor W. R. Strohl (Nova Iorque; Marcel Dekker, Inc.), 1997, páginas 415-435. A daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo cíclico que pode ser derivado da fermentação de *Streptomyces roseosporus*. A daptomicina é um membro dos antibióticos tipos de fator A-21978C₀ de *S.*
25 *roseosporus* e compreende uma cadeia lateral de n-decanoila ligada por meio de uma cadeia de três aminoácidos triptofano de terminal N de um peptídeo de 10-aminoácido cíclico. O composto vem sendo correntemente desenvolvido numa variedade de formulação para tratar
30 infecções sérias causadas por bactérias, incluindo, mas não limitadas a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e enterococci resistente a vancomicina (VRE). Métodos para sintetizar daptomicina estão descritos nas patentes U.S. N°s Re. 32.333, Re. 32455,
35 5.800.157, 4.885.243, Re. 32.310, Re. 32.311, 4.537.717, 4.482.487 e 4.524.135.

Sistemas de liberação

A composição da invenção presente compreende um ou mais compostos de agente de liberação da invenção presente, incluindo aqueles excluídos por condição, e um ou mais agentes ativos. O composto de agente de liberação e o agente ativo são misturados antes da administração para formar uma composição de administração.

Combinções de compostos de agente de liberação e de agentes ativos preferidos incluem, mas não estão limitadas ao composto 12 e calcitonina, e em particular calcitonina de salmão; composto 12 e heparina; composto 5 e calcitonina, e em particular calcitonina de salmão; qualquer um dentro dos compostos 7, 11, e 43 e daptomicina; composto 7 e cromolinaa, e em particular cromolinaa sódica; e composto 47 e hormônio de crescimento humano.

As composições de administração podem estar na forma de um líquido. O meio de solução pode ser água (por exemplo, para calcitonina de salmão, hormônio paratiróideo, e eritropoetina), propileno glicol aquoso a 25% (por exemplo, para heparina) e tampão de fosfato (por exemplo, para rhGH). Outros veículos de dosagem incluem polietileno glicol. Soluções de dosagem podem ser preparadas misturando uma solução do composto de agente de liberação com uma solução do agente ativo, imediatamente antes da administração. Alternativamente, uma solução do composto de agente de liberação (ou agente ativo) pode ser misturada com a forma sólida do agente ativo (ou do composto de agente de liberação). O composto de agente de liberação e o agente ativo podem ser misturados também como pós secos. O composto de agente de liberação e o agente ativo podem ser misturados durante o processo de fabricação.

As soluções de dosagem podem opcionalmente conter aditivos tais como sais de tampão de fosfato, ácido cítrico, glicóis, ou outros agentes dispersantes. Aditivos estabilizadores podem ser incorporados na solução, preferivelmente numa concentração variando entre

0,1 e 20% (peso/volume).

As composições de administração podem estar
alternativamente na forma de um sólido, tais como
comprimido, cápsula ou partícula, tal como um pó ou
5 sache. Formas de dosagem sólida podem ser preparadas
misturando a forma sólida do composto com a forma sólida
do agente ativo. Alternativamente, pode-se obter um
sólido a partir de uma solução de composto e de agente
ativo por métodos conhecidos na técnica tais como
10 congelamento-dessecação (liofilização), precipitação,
cristalização e dispersão sólida.

As composições de administração da invenção presente
podem incluir também um ou mais inibidores de enzimas.
Tais inibidores de enzimas incluem, mas não estão
15 limitados a compostos tal como actinonina ou
epiactinonina e derivados dos mesmos. Outros inibidores
de enzimas incluem, mas não estão limitados a, aprotinina
(Trasilol) e inibidor de Bowman-Birk.

A quantidade de agente ativo usado numa composição de
20 administração da invenção presente é uma quantidade
eficaz para executar o propósito do agente ativo
particular para a indicação de alvo. A quantidade de
agente ativo nas composições é tipicamente uma quantidade
eficaz farmacologicamente, biologicamente,
25 terapêuticamente ou quimicamente. Entretanto, a
quantidade pode ser menor que a quantidade quando a
composição é usada numa forma de unidade de dosagem
porque a forma de unidade de dosagem pode conter diversas
composições de composto de agente de liberação/agente
30 ativo ou pode conter uma quantidade eficaz dividida
farmacologicamente, biologicamente, terapêuticamente, ou
quimicamente. A quantidade eficaz total pode ser então
administrada em unidade cumulativas contendo, no total,
uma quantidade eficaz do agente ativo.

35 Determina-se a quantidade total de agente ativo a ser
usada por métodos conhecidos por aqueles treinados na
técnica. Entretanto, como as composições da invenção

podem liberar os agentes ativos mais eficientemente que as composições contendo o agente ativo sozinho, podem ser administradas ao indivíduo quantidades menores de agentes ativos biológica ou quimicamente que aqueles usados em sistemas de liberação ou formas de unidade de dosagens anteriores, apesar de ainda atingirem os mesmos níveis de sangue e/ou efeitos terapêuticos.

Os compostos de agente de liberação presentemente divulgados facilitam a liberação de agentes biologicamente e quimicamente ativos, particularmente em sistemas orais, intranasais, sublinguais, intraduodenais, subcutâneos, bucais, intracólicos, retais, vaginais, mucosos, transdérmicos, intradérmicos, parenterais, intravenosos, intramusculares e oculares, assim como a barreira hematoencefálica (barreira sangue-cérebro).

Formas de unidade de dosagem podem incluir também qualquer um ou combinação de excipientes, diluentes, desintegradores, lubrificantes, plastificantes, corantes, flavorizantes, agentes aromatizantes, açúcares, adoçantes artificiais, sais, e veículos de dosagem, incluindo, mas não limitado a, água, 1,2-propanodiol, etanol, óleo de oliva, ou qualquer combinação dos mesmos.

Os compostos e composições da invenção sujeito são úteis para administrar agentes biologicamente ou quimicamente ativos em animais, incluindo mas não limitado a aves tal como galinhas; mamíferos, tais como roedores, vacas, porcos, cães, gatos, primatas, e particularmente humanos; e insetos.

O sistema é particularmente vantajoso para liberar agentes quimicamente ou biologicamente ativos que poderiam de outra maneira ser destruídos ou transmitidos menos eficazmente por condições encontradas antes do agente ativo atingir sua zona alvo (isto é, a área na qual o agente ativo da composição de liberação deverá ser liberado) e o interior do corpo do animal no qual ele é administrado. Particularmente, os compostos e composições da invenção presente são úteis em agentes ativos

administrados oralmente, especialmente aqueles que não são comumente liberados oralmente, ou aqueles para os quais deseja-se liberação melhorada.

5 As composições compreendendo os compostos e agentes ativos têm utilidade na liberação de agentes ativos em sistemas biológicos selecionados e numa biodisponibilidade aumentada ou melhorada do agente ativo comparadas à administração do agente ativo sem o agente de liberação. A liberação pode ser melhorada liberando 10 mais agente ativo por um período de tempo, ou liberando num período de tempo particular (tal como para efetuar liberação mais rápida ou retardada) ou por um período de tempo (tal como liberação permanente).

15 Uma outra incorporação da invenção presente é um método para o tratamento ou prevenção de uma doença ou para se conseguir um efeito fisiológico desejado, tais como aqueles discriminados na tabela abaixo, num animal administrando a composição da invenção presente. Indicações específicas para agentes ativos podem ser 20 encontradas no "Physicians' Desk Reference" (54ª edição, 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), que é incorporado aqui como referência. Os agentes ativos na tabela abaixo incluem seus análogos, fragmentos, miméticos, e derivados modificados com polietileno 25 glicol.

Agente ativo	Doença e efeito fisiológico
Hormônios de crescimento, incluindo hormônios de crescimento humano (hGH), hormônios de crescimento humano recombinante (rhGH), hormônios de crescimento bovino, e hormônios de crescimento suíno; hormônios de liberação de hormônio de crescimento.	Distúrbios de crescimento.
Interferons, incluindo α , β , e γ	Infecção viral, incluindo câncer crônico e esclerose múltipla.
Interleucina-1;	Infecção viral; câncer.

interleucina-2	
Insulina, incluindo suína, bovina, humana e recombinante humana, opcionalmente tendo íons contadores incluindo zinco, sódio, cálcio e amônio; fator de crescimento como insulina, incluindo IGF-1.	Diabete.
Heparina, incluindo heparina não fracionada, heparinóides, dermatans, condroitinas, heparina de baixo peso molecular, heparina de peso molecular muito baixo e heparina de peso molecular ultrabaixo.	Trombose; prevenção de coagulação de sangue.
Calcitonina, incluindo de salmão, enguia, suína e humana.	Osteoporose; doenças ósseas.
Eritropoetina.	Anemia.
Fator natriurético atrial.	Vasodilatação.
Antígenos.	Infecção.
Anticorpos monoclonais.	Prevenir rejeição de enxerto; câncer.
Somatostatina	Úlcera com sangramento; gastrite erosiva
Inibidores de protease	AIDS.
Adrenocorticotropina.	Colesterol elevado (abaixar colesterol).
Hormônio de liberação de gonadotropina.	Disfunção ovulatória (estimular ovulação).
Oxitocina	Disfunções de parto (estimular contrações).
Hormônio liberador de hormônio luteinizante; hormônio folículo-estimulador.	Regular a função reprodutiva.
Glicocerebrosidase	Doença de Gaucher (metabolizar lipoproteína
Trombopoetina	Trombocitopenia.
Filgastrim.	Reduzir infecção em pacientes de quimioterapia.
Prostaglandinas.	Hipertensão.
Ciclosporina	Rejeição de transplante.
Vasopressina	Molhadela na cama; antidiurético.
Cromolina sódica	Asma; alergias.

(cromoglicato de sódio ou di-sódio); vancomicina	
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de ferro.
Hormônio paratiróideo (PHT), incluindo seus fragmentos.	Osteoporose; doenças do osso.
Antimicrobianos, incluindo antibióticos, antibacterianos e agentes antifúngicos; antibióticos lipopeptidianos e peptidianos cíclicos, bacteriocidas, ativadores gram-positivos, e inclui daptomicina e análogos dos mesmos.	Infecção incluindo infecção bacteriana gram-positiva.
Vitaminas	Deficiências de vitamina.
Bisfosfonatos, incluindo alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato, e incadronato.	Osteoporose e doença de Paget; inibe osteoclastos.

Por exemplo, uma incorporação da invenção presente é um método para tratar um paciente sofrendo de ou suscetível à diabete administrando insulina e pelo menos um dos compostos de agente de liberação da invenção presente.

- 5 Seguindo a administração, o agente ativo presente na composição ou forma de unidade de dosagem é absorvido pela circulação. A biodisponibilidade do agente é estimada facilmente medindo uma atividade farmacológica conhecida no sangue, por exemplo, um aumento no tempo de
- 10 coagulação do sangue causado por heparina, ou um decréscimo nos níveis de cálcio circulante causado por calcitonina. Alternativamente, os níveis circulantes do próprio agente ativo podem ser medidos diretamente.

Descrição das incorporações preferidas

- 15 Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem limitá-la. Todas as partes são dadas em peso salvo se indicado em contrário.

- As análises por ressonância magnética nuclear de próton (^1H NMR) para os compostos discriminados abaixo foram
- 20 realizadas num espectrômetro Bruker de 300 MHz usando sulfóxido de dimetila (DMSO-d_6) como solvente salvo se

indicado em contrário.

Exemplo 1 - Preparação de composto

Preparação do composto 1

Pulverizou-se hidróxido de potássio (8,82 g, 157,2 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão de Erlenmeyer contendo 60 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se a mistura resultante por 5 minutos, após o que se adicionaram 5,35 g (39,3 mmol) de 2'-hidroxiacetofenona. Agitou-se a mistura por 15 minutos adicionais, após o que se adicionaram 5,39 g (25,1 mmol) de ácido 4-bromometil-benzóico. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por aproximadamente quatro horas. Adicionou-se água destilada (200 mL) à mistura de reação marrom, e resfriou-se a solução resultante até 0°C. Adicionou-se ácido clorídrico em solução aquosa concentrada até que o pH da solução fosse aproximadamente 5. Coletou-se o sólido resultante por filtração e recristalizou-se a partir de 50:50 (etanol:água) para dar 3,59 g (52,9%) de um pó marrom claro. Ponto de fusão: 170,5-172,0°C. Análise de combustão: %C: 71,10 (calculado), 70,81 (encontrado); %H: 5,22 (calculado), 5,25 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 13.0, s, 1H; 8.00-7.97, d, 2H; 7.64-7.59, m, 3H; 7.55-7.49, dt, 1H; 7.25-7.22, d, 1H; 7.07-7.01, dt, 1H; 5.33, s, 2H; 2.54, s, 3H.

Os compostos 63, 62, e 64 foram preparados por este método usando materiais de partida apropriados.

Composto 63. Ponto de fusão: 91-94°C. Análise de combustão: %C: 69,62 (calculado), 69,91 (encontrado); %H: 8,53 (calculado), 8,28 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.0, d, 2H; 4.0, t, 2H; 3.0, q, 2H; 2.2, t, 2H; δ 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.35, m, 6H; 1.05, t, 3H.

Composto 62. Ponto de fusão: 125-129°C. Análise de combustão: %C: 69,04 (calculado), 68,91 (encontrado); %H: 7,97 (calculado), 8,04 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.02, d, 2H; 4.01,

t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.23, t, 2H; 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.38, m, 6H.

Composto 64. Ponto de fusão: 62-65°C. Análise de combustão: %C: 69,06 (calculado), 69,32 (encontrado); %H: 7,91 (calculado), 7,97 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.5, d, 1H; 7.4, m, 2H; 7.19, dd, 1H; 4.02, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.2, t, 2H; 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.3, m, 6H.

Os compostos 66 e 52 foram fabricados também pelo método usado para preparar o Composto 1, substituindo 2'-hidroxiacetofenona pelos compostos discriminados entre parêntesis: 66 (fenol), e 52 (salicilamida).

Composto 66. Ponto de fusão: 219-221°C. Análise de combustão: %C: 73,67 (calculado), 73,70 (encontrado); %H: 5,30 (calculado), 5,22 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 13.0, s, 1H; 7.97, d, 2H; 7.57, d, 2H; 7.30, m, 2H; 7.01, m, 2H; 6.95, m, 1H; 5.19, s, 2H.

Composto 52. Ponto de fusão: 242-243°C. Análise de combustão: %C: 66,08 (calculado), 65,74 (encontrado); %H: 4,86 (calculado), 4,79 (encontrado); %N 5,14 (calculado), 4,78 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 13.0, s, 1H; 7.97, d, 2H; 7.75, dd, 1H; 7.64, bs, 1H; 7.62, d, 2H; 7.56, bs, 1H; 7.44, dt, 1H; 7.17, d, 1H; 7.03, t, 1H; 5.35, s, 2H.

Preparação do composto 2

Pulverizou-se hidróxido de potássio (9,88 g, 176 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão de Erlenmeyer contendo 80 mL de sulfóxido de dimetila e 5,54 g (50,3 mmol) de catecol. Agitou-se a mistura resultante por 45 minutos, aquecendo levemente até 35°C. Tratou-se a mistura escura com uma solução de 6,94 g (40,7 mmol) de ácido 4-clorometil-benzóico e 30 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por aproximadamente 17 horas. Acidificou-se com ácido clorídrico em solução aquosa a 4% fazendo surgir um sólido. Coletou-se o sólido resultante por filtração. Recristalização a partir de acetato de etila/metil t-

butil éter/hexanos e cromatografia de chama usando hexanos a 70%/acetato de etila/ácido acético a 1%, como eluente, deu o composto 2 como um sólido branco (1,10 g (rendimento de 52,9%)). Ponto de fusão: 196-198°C.

5 Análise de combustão: %C: 68,85 (calculado), 68,60 (encontrado); %H: 4,95 (calculado), 4,82 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.96, s, 1H; 9.03, s, 1H; 7.97 d, 2H; 7.61, d, 2H; 6.95, dd, 1H; 6.83, dd, 1H; 6.78, td, 1H; 6.70, dt, 1H; 5.18, s, 2H.

10 Os compostos 79 e 59 foram preparados do mesmo modo que o composto 2.

Composto 79. Ponto de fusão: 176-178°C. Análise de combustão: %C: 65,69 (calculado), 65,53 (encontrado); %H: 5,15 (calculado), 5,00 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (15 d_6 -DMSO): δ 13.0, bs, 1H; 8.7, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.6, d, 2H; 6.9, d, 1H; 6.75, m, 2H; 6.7, m, 1H; 5.9, bs, 1H; 5.0, m, 1H; 4.1, dd, 1H; 3.85, dd, 1H.

Composto 59. Ponto de fusão: 164-167°C. Análise de combustão: %C: 70,31 (calculado), 70,18 (encontrado); %H: (20 4,72 (calculado), 4,83 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 13.0, bs, 1H; 10.5, s, 1H; 8.7, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.6, d, 2H; 6.9, d, 1H; 6.75, m, 2H; 6.7, m, 1H; 5.9, bs, 1H; 5.0, m, 1H; 4.1, dd, 1H; 3.85, dd, 1H.

Preparação do composto 3

25 O composto 3 foi adquirido de Lancaster Synthesis Inc. (Windham, NH).

Preparação do composto 6

Carregou-se um balão de fundo redondo de 200 mL com 11,2 g (4 equivalentes) de hidróxido de potássio em pó e 100 (30 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se esta mistura por 5 minutos na temperatura ambiente. Adicionou-se 2-benziloxifenol (10 g, 1 equivalente) seguido imediatamente por adição de 7-bromoheptoato de etila (14,6 mL, 1,5 equivalentes). Agitou-se a solução (35 resultante na temperatura ambiente por 1 hora.

Escoou-se a mistura de reação em 200 mL de água destilada e extraiu-se com 5 x 100 mL de cloreto de metileno. As

camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura (20 mL de cada) e concentradas. Dissolveu-se então este líquido em 125 mL de metanol aquoso. Adicionou-se hidróxido de sódio sólido (3,7 g, 3
5 equivalentes) e aqueceu-se a solução resultante até 80°C por 2 horas. Resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente e evaporou-se o metanol. Extraiu-se a camada aquosa com 150 mL de éter, acidulou-se então até pH ~ 2 com ácido clorídrico aquoso concentrado. Extraiu-se a
10 camada aquosa com acetato de etila (2 x 300 mL), filtrou-se e secou-se para dar 19 g de ácido 2-benziloxifenil-7-oxi-heptanóico.

Preparou-se uma pasta semifluida de ácido 2-benziloxifenil-7-oxi-heptanóico (19 g, 58 mmol) 150 mL de
15 álcool etílico, e 150 mg de negro de paládio e colocou-se numa autoclave Parr. Pressurizou-se o recipiente de reação até 100 psi com hidrogênio. Agitou-se a mistura a 50°C por 17 horas. Filtrou-se o paládio e concentrou-se o filtrado para dar o produto como um sólido amarelo
20 pálido. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel usando acetato de etila a 30-60%/hexanos como eluente para dar 5 g (42%) de ácido 2-hidroxifenil-7-oxi-heptanóico como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: 47-50°C. Análise de combustão: %C: 65,53
25 (calculado), 65,12 (encontrado); %H: 7,61 (calculado), 7,82 (encontrado). EI-MS: 238 (calculado), 238 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 8.8, s, 1H; 6.89-6.86, m, 1H; 6.80-6.87, m, 3 H; 3.94, t, 2H; 2.21, t, 2H; 1.72-1.67, m, 2H; 1.55-1.25 m,
30 6H.

Preparação do composto 7

Carregou-se um balão de fundo redondo de 200 mL com 22,9 g (3 equivalentes) de hidróxido de potássio recentemente pulverizado e 100 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se
35 esta mistura por 5 minutos a 25°C. Adicionou-se catecol (15 g, 1 equivalente) seguido imediatamente por 8-bromooctanoato de etila (34,2 g, 1 equivalente). Esta

solução marrom escuro foi então agitada por 2 horas a 25°C.

Adicionou-se água destilada (100 mL) e aqueceu-se esta solução até 85°C por 2 horas. Resfriou-se a mistura, acidulou-se até pH ~ 2 com ácido clorídrico aquoso concentrado, e extraiu-se com acetato de etila (300 mL x 2). Os orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados e evaporou-se o solvente. Purificou-se o material bruto por cromatografia de sílica gel usando acetato de etila a 30-60%/hexanos como eluente. Coletou-se o produto desejado e secou-se para dar 6,6 g (19%) de ácido 8-(2-hidroxifenoxi) octanóico como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: 60-64°C. Análise de combustão: %C: 66,65 (calculado), 66,65 (encontrado); %H: 7,99 (calculado), 8,10 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0 s, 1H; 8.8, s, 1H; 6.90-6.86, m, 1H; 6.80-6.76, m, 3 H; 3.92, t, 2H; 2.21 t, 2H; 1.75-1.66, m, 2H; 1.56-1.29, m, 8H.

Os compostos 4, 35, 38, 92, e 98 foram preparados também por este método usando os materiais de partida apropriados.

Composto 4- Ponto de fusão: 64-66°C. Análise de combustão: %C: 61,22 (calculado), 61,32 (encontrado); %H: 6,16 (calculado), 6,27 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.1, s, 1H; 8.75, s, 1H; 6.90-6.87, m, 1H; 6.81-6.68, m, 3H; 3.98, t, 2H; 2.51, t, 2H; 1.98-1.89, m, 2H.

Composto 35- Ponto de fusão: 77-80°C. Análise de combustão: %C: 67,65 (calculado), 67,40 (encontrado); %H: 8,33 (calculado), 8,37 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 11.9, s, 1H; 6.96-6.85, m, 4H; 3.94, t, 2H; 3.74, s, 3H; 2.23, t, 2H; 1.72-1.65, m, 2H; 1.53-1.48, m, 2H; 1.39-1.29, m, 6H.

Composto 38- Ponto de fusão: 75-76°C. Análise de combustão: %C: 65,29 (calculado), 65,42 (encontrado); %H: 7,53 (calculado), 7,47 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 11.9, s, 1H; 7.35, t, 1H, 6.56,

dd, 2H; 4.04, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.27, t, 2H; 1.79-1.70, m, 2H; 1.55-1.48, m, 2H; 1.45-1.37, m, 2H; 1.32-1.14, m, 4H.

5 Composto 92- Ponto de fusão: 107-108°C. Análise de combustão: %C: 63,89 (calculado), 63,98 (encontrado); %H: 7,74 (calculado), 7,72 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, bs, 2H; 6.95, m, 2H; 6.85, m, 2H; 3.9, t, 4H; 3.0, q, 2H; 2.2, t, 4H; δ 1.7, p, 4H; 1.55, p, 4H; δ 1.4, p, 4H.

10 Composto 98. Ponto de fusão: 75-77°C. Análise de combustão: %C: 63,16 (calculado), 62,81 (encontrado); %H: 8,01 (calculado), 8,17 (encontrado); %N 3,2 (calculado), 3,05 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 2H; 7.60, s, 1H; 7.45, s, 1H; 7.03-7.21, m, 3H; 3.9, m, 4H; 2.14, t, 4H; 1.61, m, 4H; 1.22-1.55, m, 16H.

Preparação alternativa do composto 7

Carrega-se um balão Erlenmeyer de 500 mL com 28 g (4 equivalentes) de hidróxido de potássio em pó e 400 mL de sulfóxido de dimetila. Agita-se esta mistura na
20 temperatura ambiente por 5 minutos. Adiciona-se 2-benziloxifenol (25 g, 1 equivalente) e seguido imediatamente por adição de 8-bromooctanoato de etila (37,6 g, 1,2 equivalentes). Agita-se a solução resultante na temperatura ambiente por 2 horas.

25 Derramou-se a mistura de reação em 200 mL de água destilada e aquece-se a 80°C por 3 horas. Acidulou-se então esta mistura com ácido clorídrico aquoso concentrado até um pH de aproximadamente 2. Precipitou um sólido esbranquiçado. Isolou-se este sólido por filtração
30 a vácuo e permitiu-se secá-lo até o dia seguinte na temperatura ambiente em vácuo. Então esterificou-se o material reagindo o ácido bruto com 1 L de metanol e 5 mL de ácido sulfúrico e aqueceu-se subseqüentemente a 80°C até o dia seguinte. Resfriou-se a mistura e extraiu-se
35 com acetato de etila (3 x 400 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se para dar o éster de metila em rendimento quantitativo.

O éster bruto foi então dissolvido em 150 mL de etanol e misturado com 1 g de paládio a 10% sobre carbono ativado. Colocou-se esta mistura numa autoclave Parr. O recipiente de reação foi então pressurizado até 200 psi com
5 hidrogênio. Agitou-se a mistura heterogênea a 50°C por 18 horas. O paládio foi separado por filtração e o filtrado concentrado para dar o produto desbenzilado.

O éster de metila foi saponificado usando 10 g de hidróxido de sódio, 400 mL de metanol, e 50 mL de água.
10 Aqueceu-se a solução até 80°C por uma hora, e então se permitiu agitar na temperatura ambiente até o dia seguinte. Evaporou-se o metanol. Adicionou-se 100 mL de água adicional e acidulou-se a camada aquosa com ácido clorídrico aquoso concentrado até um pH de 2. Extraiu-se
15 então a fase aquosa com acetato de etila (3 x 300 mL), secou-se e evaporou-se para dar o material alvo. O material bruto foi então purificado por cromatografia de sílica gel usando acetato de etila a 30-60%/hexanos, como eluente, para dar 22,24 g (71%) de ácido 8-(2-
20 hidroxifenoxi) octanóico como um sólido esbranquiçado. Ponto de fusão: 65-68°C. Análise de combustão: %C: 66,65 (calculado), 66,98 (encontrado); %H: 7,99 (calculado), 8,22 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 8.8, s, 1H; 6.90-6.87, m, 1H; 6.80-6.67, m, 3H;
25 3.94, t, 2H; 2.23, t, 2H; 1.73, p, 2H; 1.53-1.29, m, 8H. Os compostos 5, 8, e 72 foram preparados também por este método usando materiais de partida apropriados.

Composto 5- Ponto de fusão: 51-53°C. Análise de combustão: %C: 64,27 (calculado), 64,26 (encontrado); %H:
30 7,19 (calculado), 7,00 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, bs, 1H; 8.80, bs, 1H; 6.90-6.85, m, 1H; 6.80-6.68, m, 3H; 3.94, t, 2H; 2.26, t, 2H, 1.76-1.67, m, 2H, 1.61-1.52, m, 2H; 1.48-1.40, m, 2H.

Composto 8- Ponto de fusão: 54-57°C. Análise de
35 combustão: %C: 68,55 (calculado), 68,78 (encontrado); %H: 8,63 (calculado), 8,43 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 8.8, bs, 1H; 6.92-6.89, m, 1H; 6.82-6.71, m,

3H; 3.96, t, 2H; 2.24, t, 2H; 1.75-1.68, m, 2H; 1.54-1.39, m, 4H; 1.30, bs, 8H.

Composto 72- Ponto de fusão: 58-60°C. Análise de combustão: %C: 69,36 (calculado), 69,12 (encontrado); %H: 8,90 (calculado), 8,89 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 6,88-6,85, m, 1H; 6,80-6,66, m, 3H; 3,93, t, 2H; 2,20, t, 2H; 1,74-1,65, m, 2H; 1,50-1,35, m, 4H; 1,25, bs, 10H.

Preparação do composto 12

10 Pulverizou-se hidróxido de potássio (10,72 g, 191,1 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão de fundo redondo de 250 mL contendo 80 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se a mistura resultante por 5 minutos, após o qual adicionou-se 6,47 g (47,5 mmol) de 2-
15 hidroxiaacetofenona, imediatamente seguidos por 24,04 g (95,5 mmol) de 8-bromooctanoato de etila. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação laranja foi derramada em 200 mL de água destilada, extraíram então cinco vezes com 300 mL (total) de cloreto
20 de metileno. As camadas orgânicas foram lavadas com duas porções de 50 mL de água, em seguida concentradas para dar um líquido amarelo vivo.

Dissolveu-se o líquido em 25 mL de dioxano. Adicionou-se hidróxido de sódio (1N, 20 mL), e agitou-se o líquido
25 resultante e aqueceu-se (65°C) por duas horas. Resfriou-se a mistura de reação até 0°C, acidificou-se com ácido clorídrico aquoso concentrado até pH 1, extraiu-se então com duas porções de acetato de etila. As camadas orgânicas foram concentradas para dar um óleo amarelo
30 vivo. O óleo foi cristalizado com metanol:água (1:1), e uma vez com cloreto de metileno:hexanos (1:4), para dar 5,70 g (43,1%) de um sólido amarelo pálido até esbranquiçado. Ponto de fusão: 71,5-73,5°C. Análise de combustão: %C: 69,04 (calculado), 68,77 (encontrado); %H: 7,97 (calculado), 8,04 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.57, dd, 1H; 7.52, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.00, dt, 1H; 4.09, t, 2H; 2.52, s, 3H;
35

2.20, t, 2H; 1.78, p, 2H; 1.46, m, 4H; 1.32, m, 4H.

Os compostos 9, 10, 11 e 71 foram preparados também por este método usando os materiais de partida apropriados.

Composto 9- Ponto de fusão: 94,5-99°C. Análise de
 5 combustão: %C: 64,85 (calculado), 64,81 (encontrado); %H:
 6,35 (calculado), 6,30 (encontrado). Análise por ¹H NMR:
 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.0 (s, 1H), 7.58, dd, 1H; 7.5,
 dt, 1H; 7.15, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.15, t, 2H; 2.55, s,
 3H; 2.45, t, 2H; 2.0, p, 2H.

10 Composto 10- Ponto de fusão: 76-77°C. Análise de
 combustão: %C: 66,09 (calculado), 65,83 (encontrado); %H:
 6,83 (calculado), 6,76 (encontrado). Análise por ¹H NMR:
 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.58, dd, 1H; 7.5, dt, 1H; 7.15,
 dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.3, t, 2H;
 15 1.8, dp, 2H; 1.6, dp, 2H.

Composto 11- Ponto de fusão: 44-4°C. Análise de
 combustão: %C: 67,18 (calculado), 67,32 (encontrado); %H:
 7,25 (calculado), 7,26 (encontrado). Análise por ¹H NMR:
 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.58, dd, 1H; 7.5, dt,
 20 1H; 7.15, d, 1H; 7.0, t, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s, 3H;
 2.25, t, 2H; 1.8, p, 2H; 1.6, p, 2H; 1.45, p, 2H.

Composto 71- Ponto de fusão: 61-63°C. Análise de
 combustão: %C: 61,76 (calculado), 61,69 (encontrado); %H:
 6,66 (calculado), 6,59 (encontrado). Análise por ¹H NMR:
 25 (d₆-DMSO): δ 12.0, br. s, 1H; 7.13-7.30, m, 2H; 6.94-
 7.02, m, 1H; 3.98-4.02, t, 2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.65-
 1.72, m, 2H; 1.28-1.52, m, 8H.

Os compostos seguintes foram preparados também por este
 método, substituindo 2'-hidroxiacetofenona com o composto
 30 discriminado entre parêntesis: 18 (2-propenilfenol), 20
 (2-nitrofenol), 24 (2-acetamidofenol), 26-29 (2-
 hidroxipropiofenona), 32 (salicilato de metila) e 39 (6-
 metoxi-2-hidroxi-acetofenona). Os compostos 18 e 20
 purificados adicionalmente por cromatografia de coluna
 35 usando acetato de etila a 50% em hexanos como eluente.

Composto 18- Ponto de fusão: 79-81°C. Análise de
 combustão: %C: 73,88 (calculado), 73,85 (encontrado); %H:

8,75 (calculado), 8,77 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1 H; 7.38-7.41, dd, 1H; 7.13-7.18, m, 1H; 6.93-6.95, d, 1H; 6.84-6.89, t, 1H; 6.59-6.65, dd, 1H; 6.21-6.28, m, 1H; 3.94-3.98, t, 2H; 2.18-2.23, t, 2H; 5 1.83-1.86, dd, 2H; 1.69-1.78, m, 2H; 1.31-1.53, m, 9H.

Composto 20- Ponto de fusão: 81-88°C. Análise de combustão: %C: 59,78 (calculado), 59,66 (encontrado); %H: 6,81 (calculado), 6,96 (encontrado); %N: 4,98 (calculado), 4,69 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 - 10 DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.82-7.85, dd, 1H; 7.60-7.65, m, 1H; 7.33-7.36, dd, 1H; 7.06-7.11, m, 1H; 4.12-4.16, t, 2H; 2.15-2.27, t, 2H; 1.66-1.75, m, 2H; 1.28-1.54, m, 8H.

Composto 24- Ponto de fusão: 110-111°C. Análise de combustão: %C: 65,51 (calculado), 65,47 (encontrado); %H: 15 7,90 (calculado), 7,73 (encontrado); %N: 4,77 (calculado), 4,65 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 8.9, s, 1H; 7.8, d, 1H; 7.08-6.99, m, 2H; 6.89-6.84, m, 1H; 3.99, t, 2H; 2.20, t, 2H; 2.07, s, 3H; 1.75, p, 2H; 1.56-1.30, m, 8H.

20 Composto 26- Ponto de fusão: 70-71,5°C. Análise de combustão: %C: 66,09 (calculado), 65,92 (encontrado); %H: 6,83 (calculado), 6,67 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.15, s, 1H; 7.56-7.45, m, 2H; 7.12, d, 1H; 7.00, t, 1H; 4.10, t, 2H; 2.92, q, 2H; 2.42, t, 2H; 2.00, 25 p, 2H; 1.05, t, 3H.

Composto 27- Ponto de fusão: 68-69,5°C. Análise de combustão: %C: 68,16 (calculado), 68,40 (encontrado); %H: 7,63 (calculado), 7,60 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.54-7.46, m, 2H; 7.13, d, 1H; 30 6.99, t, 1H; 4.08, t, 2H; 2.93, q, 2H; 2.24, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.47, m, 2H; 1.05, t, 3H.

Composto 28- Ponto de fusão: 85-86°C. Análise de combustão: %C: 69,84 (calculado), 69,59 (encontrado); %H: 8,27 (calculado), 7,98 (encontrado). Análise por ^1H NMR: 35 (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.54-7.46, m, 2H; 7.13, d, 1H; 6.99, t, 1H; 4.08, t, 2H; 2.93, q, 2H; 2.20, t, 2H; 1.74, p, 2H; 1.52-1.30, m, 8H; 1.05, t, 3H.

Composto 29- Ponto de fusão: 67-69°C. Análise de combustão: %C: 71,22 (calculado), 71,06 (encontrado); %H: 8,81 (calculado), 9,02 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): 12.0, s, 1H; 7.54-7.45 m, 2H; 7.12, d, 1H; 5 6.99, t, 1H; 4.06, t, 2H; 2.93, q, 2H; 2.18, t, 2H; 1.76, p, 2H; 1.51-1.36, m, 12H; 1.05, t, 3H.

Composto 32- Ponto de fusão: 89-92°C. Análise de combustão: %C: 64,27 (calculado), 63,96 (encontrado); %H: 7,19 (calculado), 7,40 (encontrado). Análise por ¹H NMR: 10 (d₆-DMSO): δ 12.2, s amplo, 2H; 7.59, dd, 1H; 7.45, dt, 1H; 7.09, d, 1H; 6.97, t, 1H; 4.00, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.54-1.27, m, 8H.

Composto 39- Ponto de fusão: 69-70,5°C. Análise de combustão: %C: 65,35 (calculado), 65,39 (encontrado); %H: 15 7,89 (calculado), 7,80 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 7.27, t, 1H; 6.67, d, 2H; 3.95, t, 2H; 3.73, s, 3H; 2.34, s, 3H; 2.18, t, 2H; 1.63, p, 2H; 1.49, p, 2H; 1.40-1.27, m, 6H.

Os compostos 19, 21, 22, e 23 foram preparados também por 20 este método exceto que foram usados um equivalente do agente alquilante apropriado, e dois equivalentes de hidróxido de potássio, e os ésteres intermediários foram purificados por MPLC (cromatografia líquido a média pressão) usando acetato de etila e hexanos como fase 25 móvel. Usaram-se as seguintes composições de solvente; 19 e 21 (acetato de etila a 20%) e 22 e 23 (acetato de etila a 10%).

Composto 19- Ponto de fusão: 58-59°C. Análise de combustão: %C: 66,91 (calculado), 66,73 (encontrado); %H: 30 8,42 (calculado), 8,01 (encontrado); %N: 5,57 (calculado), 5,27 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 6.74-6.78, d, 1H; 6.60-6.68, m, 2 H; 6.46-6.52, m, 1H; 3.88-3.93, t, 2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.66-1.76 (m, 2H; 1.30-1.56, m, 8H.

35 Composto 21- Ponto de fusão: 115-117°C. Análise de combustão: %C: 63,14 (calculado), 62,05 (encontrado); %H: 7,23 (calculado), 7,11 (encontrado); %N: 6,69

(calculado), 6,37 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 6.74-6.77, dd, 1H; 6.60-6.68, m, 2H; 6.46-6.52, m, 1H; 3.90-3.94, t, 2H; 2.26-2.31, t, 2H; 1.63-1.78, m, 4H.

5 Composto 22- Ponto de fusão: 69-71°C. Análise de combustão: %C: 58,84 (calculado), 58,84 (encontrado); %H: 7,05 (calculado), 7,08 (encontrado); %N: 4,90 (calculado), 4,83 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 6.72-6.74, d, 1H; 6.62-6.63, d, 1H;
10 6.44-6.48, dd, 1H; 5.0, s, 2H; 3.87-3.91, t, 2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.65-1.72, m, 2H; 1.28-1.52, m, 8H.

Composto 23- Ponto de fusão: 80-81°C. Análise de combustão: %C: 54,22 (calculado), 54,15 (encontrado); %H: 5,79 (calculado), 5,74 (encontrado); %N: 5,75
15 (calculado), 5,66 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 6.72-6.75, d, 1H; 6.62-6.63, d, 1H; 6.45-6.49, dd, 1 H; 5.0, br. s, 2H; 3.89-3.39, t, 2H; 2.25-2.30, t, 2H; 1.63-1.75, m, 4H.

Preparação do composto 77

20 Usou-se o procedimento geral para o composto 12 para preparar a forma ácida livre do composto 77 usando os materiais de partida apropriados. Dissolveu-se o ácido livre do composto 77 (10,4 g, 38,43 mmol) em etanol (83,0 mL). Adicionou-se uma solução aquosa 10 N de hidróxido de
25 sódio (3,80 mL), e agitou-se a mistura na temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Evaporou-se o etanol para produzir um resíduo úmido como gel. Dissolveu-se o resíduo em água desionizada (200 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 100 mL). Removeu-se o
30 acetato de etila residual soprando nitrogênio através do recipiente de reação. Liofilizou-se então a solução aquosa para produzir um pó branco (6,50 g, 22,1 mmol, rendimento de 58%). Ponto de fusão: >230°C com decomposição. FABMS (pos.), m/z 295,2 (M + H)⁺, 317, 2 (M + Na)⁺. Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 7.09-7.15, m, 3H;
35 4.05-4.09, t, 2 H; 1.81-1.86, t, 2H; 1.58-1.68, m, 2H; 1.22-1.44, m, 8H.

Preparação alternativa do composto 12

Pulverizou-se hidróxido de potássio (43,28 g, 771,3 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão Erlenmeyer de 500 mL contendo 250 mL de sulfóxido de dimetila.

5 Agitou-se a mistura resultante por 15 minutos, após o qual adicionou-se 27,47 g (201,8 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, imediatamente seguidos por adição de 50,7 g (201,9 mmol) de 8-bromooctanoato de etila. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por três horas. A
10 mistura de reação laranja espessa, turva foi derramada em 150 mL de água destilada, e agitada até que a solução se tornasse límpida (cerca de 15 minutos).

Resfriou-se a solução laranja límpida até 0°C num banho de gelo, acidificou-se com ácido clorídrico aquoso
15 concentrado até que se formasse um sólido (pH = 7). Coletou-se o sólido por filtração e recristalizou-se a partir de etanol:água a 50:50 para dar 38,08 g (67,8%) de um sólido amarelo. Ponto de fusão: 72-73°C. Análise de combustão: %C: 69,04 (calculado), 69,10 (encontrado); %H:
20 7,97 (calculado), 7,99 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.57, dd, 1H; 7.52, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.00, dt, 1H; 4.09, t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.20, t, 2H; 1.78, p, 2H; 1.46, m, 4H; 1.32, m, 4H.

O composto 54 foi preparado por este método usando os
25 materiais de partida apropriados. Os compostos seguintes foram feitos também por este método, substituindo 2'-hidroxiacetofenona com o composto discriminado entre parêntesis: 55 (2-hidroxi-5-metoxiacetofenona), 56 (2-hidroxi-4-metoxiacetofenona), e 58 (2-hidroxi-5-
30 metilacetofenona).

Composto 54- Ponto de fusão: 71-73,5°C. Análise de combustão para C₁₈H₂₆O₄.0,068H₂O: %C: 70,28 (calculado), 69,98 (encontrado); %H: 8,56 (calculado), 8,16 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO): δ
35 11.8, s, 1H; 7.55, dd, 1H; 7.5, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.2, t, 2H; 1.8, p, 2H; 1.5, m, 2H; 1.3, m, 10H.

Composto 55- Ponto de fusão: 120,5-121,5°C. Análise de combustão: %C: 66,21 (calculado), 66,00 (encontrado); %H: 7,84 (calculado), 7,54 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.1, m, 3H; 4.03, t, 2H; 3.72, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.20, q, 2H; 1.76, p, 2H; 1.53-1.30, m, 8H.

Composto 56- Ponto de fusão: 106-107,5°C. Análise de combustão: %C: 65,87 (calculado), 65,76 (encontrado); %H: 7,86 (calculado), 7,57 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d₆-DMSO): δ 7.65, d, 1H; 6.61-6.55, m, 2H; 4.08, t, 2H; 3.82, s, 3H; 2.49, s, 3H; 2.19, q, 2H; 1.78, p, 2H; 1.54-1.29, m, 8H.

Composto 58- Ponto de fusão: 121-123°C. Análise de combustão: %C: 68,16 (calculado), 67,88 (encontrado); %H: 7,63 (calculado), 7,65 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.37, m, 1H; 7.30, m, 1H; 7.04, d, 1H; 4.04, t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.24, m, 5H; 1.76, p, 2H; 1.59-1.41, m, 4H.

Preparação do composto 13.

O composto 13 foi adquirido de Aldrich Co. (Milwaukee, WI).

Preparação do composto 15.

Pulverizou-se hidróxido de potássio (28,60 g, 0,511 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão de fundo redondo de 500 mL contendo 215 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se esta mistura por 5 minutos. Adicionou-se fenol (12,00 g, 0,1277 mol) à mistura. Isto foi imediatamente seguido por adição de 6-bromohexanoato de etila (22,70 mL, 0,1277 mol). Agitou-se a mistura por aproximadamente 3 horas, após o que a mistura de reação foi derramada em 500 mL de água. Aqueceu-se então a mistura de reação a 90°C por 1,5 horas antes do aquecimento ser interrompido. Permitiu-se a esta mistura agitar até o dia seguinte na temperatura ambiente. Acidificou-se a mistura de reação com ácido clorídrico aquoso 2 N e precipitou um sólido branco. Isolou-se o sólido branco por filtração a vácuo e permitiu-se secar a

vácuo até o dia seguinte na temperatura ambiente. Recuperaram-se 25,09 g (rendimento de 94,5%) do produto. Ponto de fusão: 64-67°C. Análise de combustão: %C: 69,23 (calculado), 68,84 (encontrado); %H: 7,69 (calculado), 7,78 (encontrado); %N: 0,00 (calculado), <0,02 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 11.95, s, 1H; δ 7.27, m, 2H; δ 6.90, m, 3H; 3.93, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.50, p, 2H; 1.30, m, 6H. Os compostos 14, 16, 76, 75, e 68 foram preparados também por este método usando os materiais de partida apropriados.

Composto 14- Ponto de fusão: 57-60°C. Análise de combustão: %C: 66,67 (calculado), 66,49 (encontrado); %H: 6,67 (calculado), 6,56 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.2 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.90 (p, 2H).

Composto 16- Ponto de fusão: 72-75°C. Análise de combustão: %C: 72,73 (calculado), 72,45 (encontrado); %H: 9,09 (calculado), 8,92 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.24, t, 2H; 6.88, m, 3H; 3.89, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.35, m, 4H; 1.21, m, 8H.

Composto 75- Ponto de fusão: 55-57°C. Análise de combustão: %C: 62,26 (calculado), 61,93 (encontrado); %H: 6,17 (calculado), 5,89 (encontrado); %F: 8,95 (calculado), 9,11 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.25-7.10 m, 3H; 6.95-6.83, m, 1H; 4.05, t, 2H; 2.31, t, 2H; 1.77-1.62, m, 4H.

Composto 76- Ponto de fusão: 65-67°C. Análise de combustão: %C: 54,96 (calculado), 54,62 (encontrado); %H: 5,0 (calculado), 4,97 (encontrado); %F: 21,73 (calculado), 21,73 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.61, d, 2H; 7.26, d amplo, 1H; 7.10, t amplo, 1H; 4.12, t, 2H; 2.31, t, 2H, 1.80-1.61, m, 4H.

Composto 68- Ponto de fusão: 67-68°C. Análise de combustão: %C: 62.11 (calculado), 61.77 (encontrado); % H 7.07 (calculado), 6.94 (encontrado); % Cl 13.09

(calculado) 13.05 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.32, t, 1H; 7.00-6.95, m, 2H; 6.91-6.88, m, 1H; 3.99, t, 2H; 2.23, t, 2H; 1.78, p, 2H; 1.62, p, 2H; 1.45-1.30, m, 6H.

5 Preparação do composto 17

O composto 17 foi adquirido de Aldrich Co. (Milwaukee, WI).

Preparação do composto 25

Adicionou-se num balão de fundo redondo, sucessivamente,
10 5,57 g (33,9 mmol) de ácido 2-hidroxicinâmico, 80 mL de metanol, e 6 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Aqueceu-se até refluxo a solução límpida resultante por 6 horas e então se permitiu esfriar até a temperatura ambiente. Removeu-se o solvente a vácuo para dar um
15 sólido branco pegajoso. Dissolveu-se o sólido em 80 mL de acetato de etila, e lavou-se com 3 porções de 40 mL de bicarbonato de sódio aquoso a 10%; 1 porção de 40 mL de água; e 2 porções de 25 mL de salmoura. A camada orgânica foi concentrada a vácuo para dar 5,51 g (91,4%) de 2-
20 hidroxicinamato de metila como um sólido branco.

Pulverizou-se hidróxido de potássio (7,63 g, 136,0 mmol) num almofariz, adicionou-se então num balão Erlenmeyer de 125 mL contendo 75 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se a mistura resultante por 10 minutos, após o que se
25 adicionaram 5,49 g (30,8 mmol) de 2-hidroxicinamato de metila e 7,81 g (31,1 mmol) de 8-bromooctanoato de etila. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por cerca de cinco horas, após o que se adicionaram 50 mL de água destilada. Agitou-se a solução amarela na temperatura
30 ambiente até o dia seguinte, então se lavou com duas porções de 80 mL de acetato de etila. Resfriou-se a camada aquosa até 0°C. Adicionou-se ácido clorídrico aquoso concentrado até que o pH da solução fosse aproximadamente 5. Coletou-se o sólido resultante por
35 filtração e recristalizou-se a partir de etanol:água a 50:50 para dar 4,31 g (45,7%) de um pó branco. Ponto de fusão: 148-150°C. Análise de combustão: %C: 66,65

(calculado), 66,59 (encontrado); %H: 7,24 (calculado), 7,24 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.0, s amplo, 2H; δ 7.86, s; 7.81, s, 1H; 7.67-7.63, dd, 1H; 7.39-7.33, dt, 1H; 7.07-7.04, d, 1H; 6.98-6.93, t, 1H; 6.55, s; 6.50, s, 1H; 4.04, t, 2H; 2.19, t, 2H; 1.76, p, 2H; 1.50, m, 2H; 1.43-1.28, m, 6H.

Preparação do composto 30

Adicionou-se salicilamida (5,3 g, 0,03875 mol) a um balão de fundo redondo de um só gargalo contendo (15,0 g, 0,03875 mol) 8-bromooctanoato de etila. Adicionou-se carbonato de potássio (6,43 g, 0,0465 mol) em uma porção e usaram-se 35 mL de acetona como solvente. Aqueceu-se a reação por aproximadamente 4 horas. Interrompeu-se o aquecimento e resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e permitiu-se agitar por uma semana. HLPC indicou um pico no tempo de retenção de 6,44 minutos, e interrompeu-se a reação. Filtrou-se a vácuo a mistura de reação e o resíduo do filtro foi lavado com acetona. O filtrado foi concentrado a vácuo para remover o solvente em excesso (acetona).

Os sólidos foram agitados em hexanos por várias horas, filtrados, e então isolados e secos sob vácuo até o dia seguinte. Os sólidos (10,93 g, 0,0439 mol) foram agitados em 1,5 equivalentes de hidróxido de sódio 2 N (32 mL, 0,0658 mol). A reação foi aquecida e agitada até se completar como indicado por HPLC. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente. Um banho de gelo/água foi colocado em torno do recipiente de reação e a pasta semifluida foi acidulada com ácido clorídrico aquoso 2 N. Os sólidos foram recuperados por filtração a vácuo, e o resíduo do filtro foi lavado com água. Os sólidos foram secos sob vácuo até o dia seguinte, então transferidos para um balão Erlenmeyer para serem recristalizados usando etanol/água. Os sólidos precipitaram até o dia seguinte e foram isolados e secos para dar 8,08 g de ácido 8-(2-carboxamidofenoxi) caprílico. Ponto de fusão: 114-116°C. Análise de combustão: %C: 64,51 (calculado),

64,50 (encontrado); %H: 7,52 (calculado), 7,55 (encontrado); %N: 5,02 (calculado), 4,86 (encontrado).
Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 7.82, dd, 1H; 7.55, s amplo, 2H; 7.45, dt, 1H; 7.12, d, 1H; 7.01, 5 t, 1H; 4.10, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.54-1.29, m, 8H.

Preparação do composto 33

Preparação de N-etilsalicilamida

Colocaram-se dimetilacetamida (50 mL) e carsalam (10,00 10 g, 0,0613 mol) num balão de fundo redondo preparado com purga de nitrogênio, condensador de água fria e uma barra de agitação magnética. Adicionou-se carbonato de sódio (6,50 g, 0,0613 mol) e iodoetano (4,38 mL, 0,0548 mol) e iniciou-se o aquecimento da reação. O aquecimento a 80°C 15 prosseguiu por 16 horas findas as quais a reação foi interrompida e permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi então filtrada através de um funil de vidro sinterizado e coletou-se o filtrado. Adicionou-se água 20 neste filtrado até precipitar um sólido branco. Isolou-se o sólido por filtração e colocou-se num Erlenmeyer com solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (200 mL). Esta mistura foi aquecida a refluxo por aproximadamente 1 hora e em seguida agitada até o dia seguinte na temperatura 25 ambiente. Acidulou-se a mistura com ácido clorídrico aquoso 2 N e notou-se um óleo amarelo separar-se. A mistura de reação foi extraída duas vezes com porções de 200 mL de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas duas vezes com porções de 30 200 mL de água desionizada, secadas com sulfato de sódio e concentradas a vácuo. Recuperou-se N-etilsalicilamida como um óleo amarelo que, após secagem até o dia seguinte, foi isolado num produto de 7,93 g.

Preparação de O-acetil-N-etilsalicilamida

35 Colocou-se N-etilsalicilamida (7,93 g, 0,0481 mol), produzido acima, e cloreto de metileno (100 mL) num balão de fundo redondo preparado com purga de nitrogênio, funil

de adição e barra de agitação magnética. Esta solução foi resfriada num banho de gelo/água e em seguida adicionou-se trietilamina (14,71, 0,1057 mol). Colocou-se cloreto de acetila (3,76 g, 0,0529 mol) no funil de adição e
5 adicionou-se à mistura de reação gota a gota vagarosamente por aproximadamente 10 minutos. Após 1 hora removeu-se o banho de gelo/água e permitiu-se que a mistura de reação voltasse à temperatura ambiente até o dia seguinte. Diluiu-se então a mistura de reação com
10 diclorometano (100 mL) e extraiu-se primeiro com 100 mL de ácido clorídrico aquoso 2 N e em seguida com duas porções de 100 mL de água desionizada. A camada de cloreto de metileno foi então seca com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi então
15 purificado por eluição através de uma coluna de sílica gel. Usou-se uma mistura de hexano: acetato de etila a 60: 40 como eluente, e coletaram-se frações de 75 mL. As frações contendo O-acetil-N-etilsalicilamida foram combinadas e concentradas a vácuo, produzindo 4,28 g do
20 produto como um óleo amarelo.

Preparação de ácido 8-(2-(N-etilbenzamida) oxi) octanóico
Adicionou-se O-acetil-N-etilsalicilamida acima (4,28 g, 0,0207 mol) e dimetilformamida (75 mL) num balão de fundo redondo preparado com purga de nitrogênio, funil de
25 adição e barra de agitação magnética. Resfriou-se esta mistura num banho de gelo/água. Após agitação por aproximadamente 10 minutos, adicionou-se hidreto de sódio (0,76 g, 0,0316 mol seguido por adição em gotas de uma solução de 8-bromooctanoato de etila (7,78 g, 0,0310 mol)
30 em dimetilformamida (25 mL) por um período de 25 minutos. Removeu-se o banho de gelo/água e agitou-se a mistura de reação até o dia seguinte na temperatura ambiente. Adicionou-se água desionizada (75 mL) à mistura de reação, que foi extraída então com três porções de 75 mL
35 de diclorometano. As camadas de diclorometano combinadas foram então lavadas com três porções de 75 mL de água desionizada, secas com sulfato de sódio, e concentradas a

vácuo. O óleo marrom resultante foi absorvido numa solução aquosa de hidróxido de sódio (2 N, 200 mL), aquecido a refluxo por aproximadamente 2 horas, e então permitido resfriar até a temperatura ambiente por uma
5 noite. Acidulou-se a mistura com ácido clorídrico aquoso 2 N e extraiu-se com três porções de 100 mL de acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila foram lavadas com três porções de 100 mL de água desionizada e em seguida com três porções de 100 mL de solução de
10 salmoura. A camada de acetato de etila foi seca com sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi então cristalizado a partir de uma mistura acetato de etila : hexano a 30:70 produzindo 3,24 g do produto
desejado, ácido 8-(2-(N-
15 etilbenzamida)oxi)octanóico. Ponto de fusão: 94-95°C. Análise de combustão: %C: 67,29 (calculado), 67,18 (encontrado); %H: 8,41 (calculado), 8,55 (encontrado); %N: 4,36 (calculado), 4,26 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0 s, 1H; 7.93, d, 1H; 7.75, dd, 1H;
20 7.40, td, 1H; 7.10, d, 1H; 6.98, td, 1H; 4.00, m, 3H; 2.15, t, 2H; 1.71, p, 2H; 1.25, m, 8H; 1.10, d, 6H. Os compostos 31 e 34 foram preparados também por este método usando o material de partida apropriado.

Composto 31- Ponto de fusão: 91,5-94°C. Análise de
25 combustão: %C: 65,51 (calculado), 65,35 (encontrado); %H: 7,90 (calculado), 8,03 (encontrado); %N: 4,77 (calculado), 4,46 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 8.02, d amplo, 1H; 7.72, dd, 1H; 7.42, dt, 1H; 7.11, d, 1H; 7.00, t, 1H; 4.08, t,
30 2H; 2.80, d, 3H; 2.20, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.53-1.25, m, 8H.

Composto 34- Ponto de fusão: 94-95°C. Análise de combustão: %C: 67,29 (calculado), 67,18 (encontrado); %H: 8,41 (calculado), 8,55 (encontrado); %N: 4,36
35 (calculado), 4,26 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (td, 1H), 4.00 (m, 3H), 2.15

(t, 2H), 1.71 (p, 2H), 1.25 (m, 8H), 1.10 (d, 6H).

Preparação do composto 36

Adicionaram-se 5,00 g (17,4 mmol) do composto 12 e 170 mL de etanol num balão de fundo redondo preparado com um condensador. O balão foi limpo com nitrogênio. Adicionou-se em três porções hidreto de boro e sódio (1,15 g, 30,4 mmol) á solução amarela límpida do composto 12. A mistura de reação foi agitada por duas horas, em seguida checada por HPLC para conclusão. Adicionou-se 0,38 g (10,0 mmol) de hidreto de boro e sódio adicional, e agitou-se a mistura de reação na temperatura ambiente até o dia seguinte. A reação foi temperada pela adição de 30 mL de bicarbonato de sódio aquoso a 10%, em seguida filtrada através de filtro Celite. O filtrado foi concentrado a vácuo para dar um gel amarelo pálido. O gel foi agitado em 60 mL de hidróxido de sódio aquoso 1 N por duas horas, resfriado até 0°C, em seguida acidulado até pH = 1 com ácido clorídrico aquoso concentrado. Extraiu-se a camada aquosa com quatro porções de 30 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas a vácuo para dar 2,46 g (48,8%) de produto como um óleo amarelo viscoso límpido. Análise de combustão: %C: 67,51 (calculado), 67,16 (encontrado); %H: 8,67 (calculado), 8,56 (encontrado). (Note-se que a análise de combustão inclui 0,176 mol de H₂O (de valor KF) e 0,068 mol de acetato de etila (mostrado em NMR)). Análise por ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.45-7.42, dd, 1H; 7.18-7.12, dt, 1H; 6.93-6.88, t, 2H; 5.03-4.97, 1H; 3.99-3.91, m, 2H; 2.20, t, 2H; 1.72, p, 2H; 1.51, m, 2H; 1.39-1.30, m, 6H; 1.27-1.25, d, 3H.

Preparação do composto 37

Uma solução de 10,0 mL (11,31 g, 83,1 mmol) de 2'-hidroxiacetofenona e 50 mL de tetraidrofurano foi colocada num banho de gelo e tratada com 120,0 mL (168,0 mmol) de metil lítio em tetraidrofurano 1,4 M, que foram adicionados em gotas por 30 minutos. Inicialmente a mistura de reação tornou-se turva e em seguida límpida.

Após agitação por 18 horas, a solução foi acidulada com ácido clorídrico aquoso a 4%. Separaram-se as camadas. A fase orgânica foi lavada com 30 mL de salmoura, secada com sulfato de sódio, e concentrada. Isolou-se um total de
5 12,05 g de 2-(dimetil-hidroximetil) fenol.

Preparou-se uma solução de 6,77 g (44,5 mmol) de 2-(dimetil-hidroximetil) fenol e 50 mL de sulfóxido de dimetila e tratou-se com 9,90 g (176 mmol) de hidróxido de potássio moído recentemente. A solução verde claro foi
10 agitada por 20 minutos, antes se adicionaram 9,85 g (45,8 mmol) de ácido 4-(bromometil) benzóico e 0,40 g (2,67 mmol) de iodeto de sódio. A pasta semifluida grossa foi agitada por 4 horas, após o que se adicionaram outros 1,66 g (7,72 mmol) de ácido 4-(bromometil) benzóico. Após
15 agitação por outras 2 horas, a mistura de reação foi tratada com 50 mL de água. Após agitação por 20 horas, acidulo-se a solução com ácido clorídrico a 4%, dando um sólido branco, que foi isolado por filtração. Recristalizou-se o sólido a partir de etanol/água para
20 produzir 5,8 g de produto. Ponto de fusão: 171-172°C. Análise de combustão: %C: 71,31 (calculado), 71,28 (encontrado); %H: 6,34 (calculado), 6,14 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 13.0, s, 1H; 8.0, d, 2H; 7.7, dd, 1H; 7.6, d, 2H; 7.2, dt, 1H; 7.1, d,
25 1H; 7.0, t, 1H; 5.25, s, 2H; 5.0, s, 1H; 1.55, s, 6H.

Preparação do composto 67

Aqueceu-se até 70°C por 24 horas sob atmosfera de nitrogênio uma solução de 50,1 g (455 mmol) de hidroquinona, 15,52 g (91,0 mmol) de ácido α -cloro-p-toluílico, 1 g (6,7 mmol) de iodeto de sódio, 75 mL (750
30 mmol) de hidróxido de sódio aquoso 10 N e 300 mL de água. Acidulou-se a mistura de reação resfriada com ácido clorídrico aquoso a 20%, fazendo com que se desenvolvessem sólidos marrons. Estes sólidos foram
35 isolados por filtração. Os sólidos foram absorvidos em acetato de etila. Os sólidos insolúveis foram filtrados. O filtrado foi lavado com salmoura, secado em sulfato de

sódio e concentrado. O resíduo foi cristalizado a partir de etanol/água para dar 8,1 g do composto 67. Ponto de fusão > 230°C. Análise de combustão: %C: 68,85 (calculado), 68,44 (encontrado); %H: 4,95 (calculado), 4,93 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 8.0, d, 2H; 7.6, d, 2H; 7.45, dd, 1H; 7.3, dt, 1H; 7.2, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 5.3, s, 2H.

Os compostos 78 e 73 foram preparados da mesma maneira que o composto 67 usando os materiais de partida apropriados.

Composto 78- Ponto de fusão: 178-181°C. Análise de combustão: %C: 64,01 (calculado), 63,95 (encontrado); %H: 4,22 (calculado), 4,25 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 8.0, d, 2H; 7.6, d, 2H; 7.45, dd, 1H; 7.3, dt, 1H; 7.2, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 5.3, s, 2H.

Composto 73- Ponto de fusão: 63-65°C. Análise de combustão: %C: 62,11 (calculado), 62,02 (encontrado); %H: 7,07 (calculado), 7,04 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, bs, 1H; 7.4, dd, 1H; 7.3, dt, 1H; 7.1, dd, 1H; 6.95, dt, 1H; 4.0, t, 2H; 2.2, t, 2H; 1.75, p, 2H; 1.5, m, 4H; δ 1.35, m, 4H.

Preparação do composto 60

Uma solução de 3,0 mL (3,44 g, 28,2 mmol) de salicilaldeído, 5,05 mL (6,33 g, 28,4 mmol) de 6-bromohexanoato de etila, e 50 mL de etanol foi tratada com 5,07 g (36,7 mmol) de carbonato de potássio. A pasta semifluida foi aquecida a refluxo. Após 20 horas, resfriou-se a mistura de reação até 25°C, filtrou-se através de filtro Celite e concentrou-se. O resíduo foi enxaguado com hexanos e em seguida absorvido em etanol e 10 mL de hidróxido de sódio aquoso 2 N. Após 6 horas retirou-se o etanol. Acidulou-se a mistura com ácido clorídrico aquoso a 4% e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 30 mL de salmoura, secada em sulfato de sódio, e concentrada. A recristalização a partir de etanol/água deu 3,0 g do composto 60 como um sólido marrom. Ponto de fusão: 58-60°C. Análise de

combustão: %C: 66,09 (calculado), 61,39 (encontrado); %H: 6,83 (calculado), 6,98 (encontrado). MS 236 (pico de M⁺). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, bs, 1H; 10.4, s, 1H; 7.7, dd, 1H; 7.65, dt, 1H; 7.2, d, 1H; 7.05 1.5, m, 2H.

5 Composto 61- foi preparado da mesma maneira que o composto 60 usando os materiais de partida apropriados. Ponto de fusão: 59-62°C. Análise de combustão: %C: 68.18(calculado), 67.59 (encontrado); %H: 7.57 (calculado), 7.63 (encontrado). MS 264 (pico de M⁺). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, bs, 1H 10.4, s, 1H; 8.0, d, 2H; 7.75, dd, 1H; 7.65, dt, 1H; 7.65, d, 2H; 7.3, d, 1H; 7.1, t, 1H; 5.4, s, 2H.

Preparação do composto 51

15 Num balão de fundo redondo de 500 mL foram colocados carsalam (30,00 g, 0,1840 mol), iodometano (10,23, 0,1643 mol), carbonato de sódio (19,51 g, 0,1840 mol) e dimetilformamida (150 mL). A mistura de reação foi aquecida até o dia seguinte a 80°C. Após resfriamento até
20 a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e coletou-se um sólido branco. Este foi lavado com água e o sólido restante colocado num balão de fundo redondo de 250 mL. Adicionou-se água ao filtrado a partir da filtração inicial e mais, precipitou um sólido branco.
25 Este material foi combinado com o sólido já existente no balão de 250 mL e adicionou-se hidróxido de sódio aquoso 2 N (150 mL). A mistura foi aquecida por uma hora antes do aquecimento ser interrompido e permitiu-se a mistura de reação resfriar até o dia seguinte. Durante a noite,
30 precipitou um sólido branco que foi isolado por filtração e permitido secar a vácuo. Isolaram-se 21,52 g de N-metilsalicilamida.

Colocou-se N-metilsalicilamida (21,52 g, 0,1425 mol) e cloreto de metileno (300 mL) num balão de fundo redondo
35 de um litro. O balão foi resfriado num banho de gelo/água e adicionou-se trietilamina (43,62 mL, 0,3135 mol). Adicionou-se cloreto de acetila em gotas por um período

de cinco minutos. Removeu-se então o banho de gelo/água e agitou-se a mistura de reação até o dia seguinte na temperatura ambiente. Adicionou-se cloreto de metileno (300 mL) à mistura de reação. Lavou-se a mistura com 2
5 porções de 300 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, e em seguida com 3 porções de água desionizada. Secou-se a solução de cloreto de metileno com sulfato de sódio e concentrou-se a vácuo para produzir um sólido laranja que foi recristalizado a partir de 70: 30 (acetato de etila: hexano). Isolaram-se 12,15 g de O-acetil-N-
10 metilsalicilamida. O-acetil-N-metilsalicilamida (17,74 g, 0,919 mol) preparado como descrito acima, foi colocado num balão de fundo redondo de um litro com dimetilformamida (300 mL). Resfriou-se o frasco num banho
15 de gelo/água e adicionou-se hidreto de sódio (3,38 g, 0,1406 mol). Dissolveram-se 8-bromodecanoato (36,54 g, 0,1379 mol) numa porção adicional de dimetilformamida (100 mL) e adicionou-se em gotas esta solução à mistura de reação por um período de 25 minutos. Após agitação por
20 cerca de meia hora removeu-se o banho de gelo/água, e agitou-se a mistura de reação por três dias na temperatura ambiente. Adicionou-se água (300 mL) e extraiu-se esta mistura com duas porções de 250 mL de cloreto de metileno. As camadas de cloreto de metileno
25 combinadas foram então lavadas três vezes com porções de 150 mL de água, secas com sulfato de sódio e concentradas a vácuo produzindo um óleo marrom. Este óleo foi então absorvido numa solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (200 mL) e aqueceu-se por 45 minutos. Após agitação até o
30 dia seguinte na temperatura ambiente, adicionou-se 200 mL adicionais de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N, e aqueceu-se a mistura de reação até ela ficar límpida. Após resfriamento, acidulou-se a mistura de reação com uma solução aquosa de ácido clorídrico 2N e extraiu-se
35 com 3 porções de 250 mL de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com 3 porções de 250 mL de água, e em seguida com 3 porções de

250 mL de salmoura. Secou-se a camada de acetato de etila com sulfato de sódio e concentrou-se a vácuo, produzindo um sólido castanho amarelado que foi recristalizado a partir de 30: 70 (acetato de etila: hexano). O produto
5 foi isolado como um sólido branco num produto de 26,30 g. dados analíticos do composto 51: Ponto de fusão: 81-84°C. Análise de combustão: %C: 67,29 (calculado), 67,17 (encontrado); %H: 8,41 (calculado), 8,70 (encontrado); %N: 4,36 (calculado), 4,36 (encontrado). Análise por ¹H
10 NMR: (d₆-DMSO): δ 12.00, s, 1H; 7.98, d, 1H; 7.70-7.75, dd, 1H; 7.39-7.48, dt, 1H; 7.09-7.15, d, 1H; 6.95-7.05, td, 1H; 4.05, t, 2H; 2.75, d, 3H; 2.15, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.20-1.55, m, 12H.

Preparação do composto 65

15 Colocou-se hidróxido de potássio (28,60 g, 0,511 mol) num balão de fundo redondo de 500 mL. Adicionou-se sulfóxido de dimetila (215 mL) e iniciou-se a agitação. Após agitação por cerca de 35 minutos, adicionou-se fenol (12,00 g, 0,1277 mol) seguido por adição de 8-
20 bromooctanoato de etila (32,04 g, 0,1277 mol). Agitou-se esta mistura na temperatura ambiente por 3 horas e adicionou-se 500 mL de água desionizada. Esta mistura foi aquecida a refluxo. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e acidulou-se com solução aquosa de
25 ácido clorídrico 2 N. O sólido branco resultante foi isolado por filtração e seco a vácuo até o dia seguinte. Recuperou-se 27,74 g de ácido 8-fenoxioctanóico. Dados analíticos do composto 65: Ponto de fusão: 65-68°C. Análise de combustão: %C: 71,19 (calculado), 70,98
30 (encontrado); %H: 8,47 (calculado), 8,70 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 11.95, s, 1H; 7.23-7.31, m, 2H; 6.87-6.95, m, 3H; 3.90, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.22-1.45, m, 6H.

Preparação do composto 43

35 Colocou-se hidróxido de potássio (2,62 g, 0,0467 mol) e sulfóxido de dimetila (90 mL) num balão de fundo redondo de 500 mL sob nitrogênio. Após agitação por 5 minutos,

adicionou-se monobenzoato de resorcinol (10,0 g, 0,0467 mol) seguido por 8-bromooctanoato de etila (11,73 g, 0,0467 mol). Após agitação por uma noite na temperatura ambiente, adicionou-se uma porção adicional de hidróxido de potássio (2,62 g, 0,0467 mol) à mistura num esforço para levar a reação a se completar. Após agitação por 5,5 horas adicionais, adicionou-se água (200 mL) à mistura, que foi então extraída com três porções de 100 mL de diclorometano. As porções de diclorometano combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O óleo marrom resultante com um odor de sulfóxido de dimetila foi absorvido em água. Esta mistura foi então extraída com três porções de 100 mL de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram então lavadas com três porções de 100 mL de água. Secou-se a camada de acetato de etila com sulfato de sódio e concentrou-se a vácuo. O óleo marrom resultante foi absorvido por 100 mL solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N. Adicionou-se então tetraidrofurano (50 mL) e aqueceu-se a mistura até refluxo por 2 horas antes do aquecimento ser interrompido. Removeu-se o tetraidrofurano a vácuo, e acidulou-se a mistura de reação com solução aquosa de ácido clorídrico 2 N. O sólido castanho amarelado resultante foi lavado várias vezes em água a 40-50°C, e então recristalizado a partir de 80: 20 (água; etanol). O sólido castanho amarelado resultante foi recristalizado primeiro a partir de 90: 10 (hexano: acetato de etila) e em seguida adicionou-se água em ebulição. Adicionou-se álcool etílico até a mistura se tornar límpida. Após resfriamento precipitou um sólido castanho amarelado que foi isolado por filtração. Secou-se a vácuo este produto e isolou-se num produto de 5,96 g. Dados analíticos do composto 43: Ponto de fusão: 89-91°C. Análise de combustão: %C: 66,67 (calculado), 66,68 (encontrado); %H: 7,94 (calculado), 7,92 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62,

p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.23, m, 6H.

Os compostos 44, 45, 74, e 46 foram fabricados pelo método acima usando o material de partida apropriado.

5 Composto 44: Ponto de fusão: 89-92°C. Análise de combustão: %C: 68,57 (calculado), 68,71 (encontrado); %H: 8,57 (calculado), 8,58 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 11.9, s, 1H; 9.2, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.30, p, 2H; 1.23, m, 8H.

10 Composto 45: Ponto de fusão: 98-99,5°C. Análise de combustão: %C: 64,29 (calculado), 64,06 (encontrado); %H: 7,14 (calculado), 7,12 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.17, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.49, p, 15 2H; 1.35, m, 2H.

Composto 74: Ponto de fusão: 126-128°C. Análise de combustão: %C: 56,57 (calculado), 56,72 (encontrado); %H: 6,39 (calculado), 6,66 (encontrado); %N: 4,71 (calculado), 4,32 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆- 20 DMSO): δ 11.7, s, 1H; 10.4, s, 1H; 7.75-7.8, dd, 1H; 7.68-7.73, d, 1H; 6.92-6.99, d, 1H; 4.00, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.67, p, 2H; 1.22-1.55, m, 8H.

Composto 46: Ponto de fusão: 93-95°C. Análise de combustão: %C: 61,22 (calculado), 61,20 (encontrado); %H: 25 6,12 (calculado), 6,02 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.01, t, 1H; 6.30, m, 3H; 3.86, t, 2H; 2.35, t, 2H; 1.85, p, 2H.

Preparação do composto 47

30 Pulverizou-se hidróxido de potássio (11,20 g, 200,0 mmol) num almofariz, adicionou-se o mesmo num balão de fundo redondo de 0,5 L contendo 90 mL de sulfóxido de dimetila. Agitou-se a mistura resultante por 5 minutos, após o que se adicionaram 4-benziloxifenol (10,00 g, 50,0 mmol) imediatamente seguido por 12,55 g (50,0 mmol) de 8- 35 bromooctanoato de etila. Agitou-se a reação na temperatura ambiente por duas horas e uma hora e meia. Verteu-se a mistura em 200 mL de água destilada. A

mistura foi aquecida até refluxo. Quando a reação terminou, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Acidulou-se a mistura com solução aquosa de ácido clorídrico 2 N e isolou-se o sólido resultante por filtração. Secou-se o sólido a vácuo até o dia seguinte. Isolaram-se 17,96 g do ácido 4-benziloxifenil-8-oxioctanóico. Este material foi usado como está para a próxima etapa.

O ácido 4-benziloxifenil-8-oxioctanóico foi colocado num balão de fundo redondo de 0,5 L com 120 mL de álcool etílico. A mistura foi pulverizada por 15 minutos com nitrogênio antes de ser adicionado paládio a 10% sobre carbono ativado à mistura de reação. O frasco foi então evacuado, e um balão contendo hidrogênio foi emborcado no frasco tal que os conteúdos do frasco foram submetidos à atmosfera de hidrogênio. Agitou-se a mistura até o dia seguinte na temperatura ambiente, e então filtrou-se através de Celite. O álcool etílico foi removido a vácuo, produzindo um sólido branco que foi primeiro recristalizado a partir de 90: 10 (álcool etílico: água) e em seguida foi dissolvido em hidróxido de sódio aquoso 2 N. A mistura foi filtrada e acidulada com ácido clorídrico aquoso 2 N. O sólido branco resultante foi isolado por filtração e seco a vácuo. Isolou-se 2,12 g do ácido 4-hidroxifenil-8-oxioctanóico. Dados analíticos do composto 47: Ponto de fusão: 97-100°C. Análise de combustão: %C: 66,67 (calculado), 66,43 (encontrado); %H: 7,94 (calculado), 7,80 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 12.0, s, 1H; 9.00, s, 1H; 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.20, m, 6H.

Os compostos 48, 49, e 50 foram fabricados pelo método acima usando o material de partida apropriado.

Composto 48- Ponto de fusão: 99-100°C. Análise de combustão: %C: 68,57 (calculado), 68,47 (encontrado); %H: 8,57 (calculado), 8,67 (encontrado). Análise por ^1H NMR: (d_6 -DMSO): δ 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60,

p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.20, m, 10H.

Composto 49- Ponto de fusão: 102-104°C. Análise de combustão: %C: 64,29 (calculado), 64,53 (encontrado); %H: 7,14 (calculado), 7,32 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 11.5, s, 1H; 8.5, s, 1H; 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.30, m, 2H.

Composto 50- Ponto de fusão: 117-120°C. Análise de combustão: %C: 58,43 (calculado), 58,43 (encontrado); %H: 6,35 (calculado), 6,40 (encontrado). Análise por ¹H NMR: (d₆-DMSO): δ 12.0, s, 1H; 8.6, s, 1H; 6.62, m, 4H; 3.80, t, 2H; 2.50, t, 2H; 1.80, p, 2H.

Preparação do composto 57

Num balão de fundo redondo de 500 mL adicionou-se 2,5-diidroxiacetofenona (5,00 g, 0,0329 mol), brometo de benzila (3,72 mL, 0,031 mol), carbonato de potássio (41,31 g, 0,031 mol) e acetona (150 mL). Aqueceu-se até refluxo a mistura de reação até o dia seguinte e então ela foi resfriada até a temperatura ambiente. Quando esfriou adicionou-se água desionizada (150 mL) e a mistura de reação foi extraída três vezes com porções de 100 mL de dietil éter. As camadas de éter combinadas foram secas com sulfato de sódio e concentradas a vácuo produzindo um sólido escuro. O sólido escuro foi recristalizado a partir de 50: 50 (etanol: água) produzindo 3,09 g de 2-hidroxi-5-benziloxiacetofenona como agulhas amarelas.

Num balão de fundo redondo de 250 mL adicionou-se hidróxido de potássio (11,11 g, 0,1983 mol) e sulfóxido de dimetila (90 mL). Após 10 minutos, o 2-hidroxi-5-benziloxiacetofenona (12,00 g, 0,0496 mol), preparado como resumido acima, foi adicionado seguido por adição de 8-bromooctanoato de etila (12,45 g, 0,496 mol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente até o dia seguinte. Adicionou-se água desionizada e aqueceu-se a mistura de reação até refluxo por cinco horas. No final deste período, a mistura de reação retornou à temperatura

ambiente, e acidulou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N. O sólido castanho amarelado resultante foi isolado por filtração e lavado duas vezes com porções de água desionizada. Após secagem a vácuo até o dia
5 seguinte, recuperaram-se 16,75 g de ácido 4-benziloxi-2-acetilfenil-8-oxioctanóico.

Num reator Parr de 300 mL colocou-se ácido 4-benziloxi-2-acetilfenil-8-oxioctanóico (16,75 g, 0,0435 mol) e acetato de etila (85 mL). Adicionou-se paládio a 10%
10 sobre carbono ativado e o reator foi selado, evacuado e carregado com hidrogênio. Em seguida aqueceu-se o reator a 50°C até o dia seguinte, abriu-se o reator e adicionou-se mais 0,5 g de paládio a 10% sobre carbono ativado. O reator foi selado novamente, evacuado e carregado com
15 hidrogênio. Quando nenhuma mudança ocorreu na mistura de reação após dois dias na temperatura ambiente, o reator foi novamente aberto e filtrou-se a mistura de reação. O filtrado foi concentrado a vácuo e colocou-se no reator Parr uma vez mais. O resíduo foi absorvido então em
20 acetato de etila, e adicionou-se paládio a 10% sobre carbono ativado. O reator foi selado, evacuado, carregado com hidrogênio e aquecido a 50°C até o dia seguinte. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o reator foi aberto, o paládio sobre carbono ativado separado por
25 filtração, e a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O sólido amarelo resultante foi recristalizado com 80: 20 água: álcool etílico. O sólido amarelo resultante desta recristalização foi absorvido em hexano em ebulição. Adicionou-se acetato de etila até a solução tornar-se
30 límpida, e resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente. Um sólido castanho amarelado, que precipitou, foi isolado por filtração e seco a vácuo. Recuperaram-se 6,23 g de ácido 4-hidroxi-2-acetilfenil-8-oxioctanóico. Dados analíticos do composto 57: Análise por ^1H NMR: (d_6 -
35 DMSO): δ 6.88-7.02, m, 3H; 3.92, t, 2H; 2.49, s, 3H; 2.15, t, 2H; 1.69, p, 2H; 1.20-1.59, m, 8H.

Preparação do composto 81

Preparação do éster de etila do ácido 8-(4-benziloxi-fenoxi)-2-metil octanóico

Técnicas sem ventilação foram usadas durante a transferência de líquidos. Adicionaram-se 14,0 gramas de éster de etila de ácido 8-(4-benziloxi-fenoxi) octanóico (0,03778 mol, 1 equivalente) a um balão de fundo redondo de gargalo 3 de 250 mL seco sob chama contendo uma barra de agitação. A este se adicionou 80 mL de THF anidro. A mistura foi agitada por 10 minutos ou até que o sólido se dissolvesse completamente. Resfriou-se a mistura até -78°C usando um banho de gelo seco e acetona. Adicionou-se à mistura 19,84 mL de uma solução de diisopropilamida de lítio 2 M (0,03967 mol, 1,05 equivalente). A adição foi feita lentamente para manter a temperatura abaixo de -60°C. Após completar a adição a mistura foi agitada por 2 horas a -78°C após o que a suspensão foi temperada lentamente com 4,70 mL de iodometano (0,07556 mol, 2,0 equivalentes). Não se permitiu que a temperatura aumentasse acima de -50°C durante a adição. A reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 3 dias. Filtraram-se os precipitados e reduziu-se a vácuo o sobrenadante até um resíduo. Absorveu-se o resíduo em 60 mL de acetato de etila e com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A camada de acetila foi então seca com 4,5 gramas de sulfato de sódio anidro e filtrada. A camada orgânica foi reduzida a vácuo até um resíduo. O produto final foi um óleo dourado com um produto bruto final de 9,10 gramas (rendimento de 62,6%). HLPC indicou que quantidades pequenas do material de partida restaram junto com algum sub-produto dimetilado. Este produto intermediário não foi caracterizado e foi usado como obtido na próxima etapa.

O composto foi desbenzilado com Pd/C e H₂ como descrito na preparação do composto 47. O produto foi hidrolisado de acordo com métodos descritos para o composto 47 para produzir o composto 81.

O rendimento foi de 67,85%. O produto foi um sólido branco de ponto de fusão 67-70°C. Análise elementar: teórica C = 67,65%, H = 8,33%; encontrado C = 67,56%, H = 8,56%; quantitativa ^{13}C NMR: (d_6 -DMSO): $\underline{\text{C}} = 0$ (1C, 177,477); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-O}}$ (2C, 151,467 & 151,015 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-H}}$ (4C, 115,617 & 115,209 ppm); $\underline{\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2-\text{O}}$ (1C, 67,939 ppm); $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_3}$ (1C, 38,689 ppm); $-\underline{\text{CH}_2}-$ (5C, 33,21, 28,769, 26,645, 25,451 ppm); $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_3}$ (1C, 16,944 ppm).

Preparação do composto 82

10 Preparação do éster de etila do ácido 8-(4-benziloxi-fenoxi)-2-(propen-2-íl) octanóico

Técnicas sem ventilação foram usadas durante a transferência de líquidos. Adicionaram-se 10,0 gramas de éster de etila de ácido 8-(4-benziloxi-fenoxi) octanóico

15 (0,02699 mol, 1 equivalente) a um balão de fundo redondo de gargalo 3 de 250 mL seco sob chama contendo uma barra de agitação. A este se adicionou 100 mL de THF anidro. A mistura foi agitada por 10 minutos ou até que o sólido se dissolvesse completamente. Resfriou-se a mistura até -

20 78°C usando um banho de gelo seco e acetona. Adicionou-se à mistura 24,0 mL de uma solução de diisopropilamida de lítio 2 M (0,0480 mol, 1,7 equivalente). A adição foi feita lentamente para manter a temperatura abaixo de -

25 60°C. Após completar a adição a mistura foi agitada por 2 horas a -78°C após o que a suspensão foi temperada lentamente com 5,0 mL de brometo de alila (0,0577 mol, 2,13 equivalentes). Não se permitiu que a temperatura aumentasse acima de -50°C durante a adição. A reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada

30 por 16 horas. Filtraram-se os precipitados e reduziu-se a vácuo o sobrenadante até um resíduo. Absorveu-se o resíduo em 60 mL de acetato de etila e com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A camada de acetato de etila

35 foi então seca com 4,5 gramas de sulfato de sódio anidro e filtrada. A camada orgânica foi reduzida até um óleo e cromatografada em sílica gel usando hexanos para acetato

de etila (9:1). O produto final foi um óleo dourado com um produto bruto final de 7,0 gramas (rendimento de 64,1%). Análise quantitativa ^{13}C NMR: ($d\text{-CDCl}_3$): $\underline{\text{C}} = 0$ (1C, 175,462); $\underline{\text{C}}_{\text{Bn}}$ (6C, 137,188, 128,36, 127,679, 127,298 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-O}}$ (2C, 153,303 & 152,683 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-H}}$ (4C, 115,607 & 115,176 ppm); $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (1C, 116,484 ppm); $(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{\text{Bn}}$ (1C, 70,439 ppm); $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ (1C, 68,242 ppm); $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ (1C, 59,946 ppm); $\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ (1C, 45,147 ppm); $\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$ (1C, 36,404 ppm); $\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ (5C, 31,609, 29,121, 27,054, 25,745 ppm); $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (1C, 14,221 ppm).

O composto foi desbenzilado com Pd/C e H_2 como descrito na preparação do composto 47. O produto resultante foi hidrolisado de acordo com métodos descritos para o composto 47 para produzir o composto 82.

O rendimento foi de 67,66%. O produto foi um sólido branco de ponto de fusão $98\text{-}100^\circ\text{C}$. Análise elementar: teórica C = 69,36%, H = 8,90%; encontrado C = 69,33%, H = 8,96%; quantitativa ^{13}C NMR: ($d_6\text{-DMSO}$): $\underline{\text{C}} = 0$ (1C, 177,226); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-O}}$ (2C, 151,660 & 151,216 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar-H}}$ (4C, 115,786 & 115,368 ppm); $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ (1C, 67,908 ppm); $\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2$ (1C, 44,887 ppm); $\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ (5C, 34,341, 28,968, 27,071, 25,614 ppm); $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (1C, 32,060 ppm); $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (1C, 20,312 ppm); $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (1C, 14,007 ppm).

Preparação do composto 80

Preparação do éster de etila do ácido 8-(4-metoxi-fenoxi) octanóico

Num balão de fundo redondo de gargalo 3 de 500 mL adicionaram-se 14,90 gramas de 4-metoxifenol (0,12 mol), 30,0 gramas de 8-bromo octanoato de etila (0,1265 mol), 10,36 gramas de carbonato de potássio (0,075 mol), 150 mL de acetona seca, e 2,5% molar de iodeto de potássio. A reação foi mantida sob nitrogênio e a refluxo por 2 dias. A mistura heterogênea foi evaporada a vácuo até um resíduo sólido e misturada com 600 mL de partes iguais de água e acetato de etila. As duas fases foram separadas e extraiu-se a camada orgânica com solução de NaOH 3 N (3 x 150 mL). A camada orgânica foi extraída uma vez mais com

solução saturada de NaCl. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. A solução orgânica foi então reduzida até metade do volume (aproximadamente 180 mL) e cheia com quantidade igual de hexano. Esta foi colocada num refrigerador até o dia seguinte. Os cristais que se formaram foram filtrados a vácuo e expostos ao ar seco. O produto não foi adicionalmente analisado e foi usado como estava nas etapas seguintes.

10 Preparação do éster de etila do ácido 8-(4-metoxifenoxi)-2-metil octanóico

Técnicas sem ventilação foram usadas durante a transferência de líquidos. Adicionaram-se 14,0 gramas dos compostos produzidos acima (0,03778 mol, 1 equivalente) num balão de fundo redondo de gargalo 3 de 250 mL seco sob chama contendo uma barra de agitação. A este se adicionou 80 mL de THF anidro. A mistura foi agitada por 10 minutos ou até que o sólido se dissolvesse completamente. Resfriou-se a mistura até -78°C usando um 20 banho de gelo seco e acetona. Adicionou-se à mistura 19,84 mL de uma solução de diisopropilamida de lítio 2 M (0,03967 mol, 1,05 equivalente). A adição foi feita lentamente para manter a temperatura abaixo de -60°C . Após completar a adição a mistura foi agitada por 2 horas 25 a -78°C após o que a suspensão foi temperada lentamente com 4,70 mL de iodometano (0,07556 mol, 2,0 equivalentes). Não se permitiu que a temperatura aumentasse acima de -50°C durante a adição. A reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada 30 por 16 horas. Filtraram-se os precipitados e reduziu-se a vácuo o sobrenadante até um resíduo. Absorveu-se o resíduo em 60 mL de acetato de etila e com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). A camada de acetato de etila 35 foi então seca com 4,5 gramas de sulfato de sódio anidro e filtrada. A camada orgânica foi reduzida a vácuo até um resíduo. O produto final foi um óleo dourado com um

produto bruto final de 9,10 gramas (rendimento de 62,6%). HLPC indicou que quantidades pequenas do material de partida restaram junto com algum sub-produto dimetilado. Este produto intermediário não foi caracterizado e foi
5 usado como obtido na próxima etapa.

O produto foi um líquido límpido que foi destilado a vácuo a 140°C a 1 mmHg. O rendimento final foi de 55,38% após destilação.

Análise quantitativa ^{13}C NMR: ($d\text{-CDCl}_3$): $\text{C}=\text{O}$ (1C, 176,508
10 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$ (2C, 153,411 & 152,935 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ (4C, 115,09 & 114,299 ppm); $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ (1C, 68,186 ppm); $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ (1C, 59,782); CH-CH_3 (1C, 45,147 ppm); $\text{-CH}_2\text{-CH=}$ (1C, 36,404 ppm); CH_3O (1C, 55,339 ppm); $\text{-CH}_2\text{-}$ (5C, 33,465, 29,030, 26,888, 25,666 ppm); CH-CH_3 (1C, 14,012 ppm).

15 O produto resultante foi hidrolisado de acordo com os métodos descritos para o composto 47 para produzir o composto 80.

O rendimento foi de 82,3%. O produto foi um sólido esbranquiçado de ponto de fusão 71-73°C. Análise
20 elementar: teórica C = 68,55%, H = 8,63%; encontrado C = 68,04%, H = 8,65%; quantitativa ^{13}C NMR: ($d_6\text{-DMSO}$): $\text{C}=\text{O}$ (1C, 177,668); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$ (2C, 153,243 & 152,773 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ (4C, 115,265 & 114,554 ppm); $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ (1C, 67,818 ppm); O-CH_3 (1C, 55,305 ppm); CH-CH_3 (1C, 33,340 ppm); $\text{-CH}_2\text{-}$
25 (5C, 33,340, 28,805, 26,742, 25,487 ppm); CH-CH_3 (1C, 17,075 ppm).

Preparação do composto 69

O éster de etila do ácido 8-(4-metoxi-fenoxi)-2-metil octanóico foi preparado como descrito acima. O produto
30 resultante foi hidrolisado de acordo com os métodos descritos para o composto 47 para produzir o composto 69. O rendimento foi de 74,6%. O produto foi um sólido branco de ponto de fusão 96-97°C. Análise elementar: teórica C = 67,65%, H = 8,33%; encontrado C = 67,74%, H = 8,44%;
35 quantitativa ^{13}C NMR: ($d_6\text{-DMSO}$): $\text{C}=\text{O}$ (1C, 174,628); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$ (2C, 153,291 & 152,798 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ (4C, 115,251 & 114,562 ppm); $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ (1C, 67,844 ppm); O-CH_3 (1C, 55,301 ppm);

$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ (1C, 39,343 ppm); $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ (5C, 33,747, 28,700, 25,545, 24,575 ppm).

Preparação do composto 88

Uma mistura de 6,525 g (40 mmol) de carsalam, 10,26 g (44
5 mmol) de 9-bromo-1-nonanol, e 5,30 g (50 mmol) de
carbonato de sódio em 30 mL de N,N-dimetilacetamida (DMA)
foi aquecida a 75-80°C por 3 horas. TLC (eluente: acetato
de etila/heptano) indicou que a reação foi completada. A
reação foi cuidadosamente escoada numa mistura de
10 gelo/água. O sólido branco resultante foi agitado por 1
hora. Ele foi coletado num funil de vidro sinterizado,
lavado com água, hexano e seco a vácuo produzindo 9,80 g
de 3-(9-hidroxinonil)-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona
(80%). A uma pasta semifluida de 6,11 g (20 mmol) de 3-
15 (9-hidroxinonil)-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona em 10
mL de N,N-dimetilacetamida na temperatura ambiente
adicionaram-se 20,4 mL (20,4 mmol) de t-butóxido de
potássio em solução de THF. A solução marrom límpida
tornou-se muito densa. Adicionou-se mais DMA (10 mL), e a
20 mistura foi aquecida a refluxo por 5 minutos.
Adicionaram-se 0,664 g (4 mmol) de iodeto de potássio,
seguido por adição em gotas de 3,34 g (20 mmol) de
bromoacetato de etila. Manteve-se a reação em refluxo por
1 hora, resfriou-se até cerca de 35°C, e derramou-se em
25 gelo/água. Resultou uma goma. O líquido sobrenadante foi
decantado e adicionou-se água fresca. Aquele procedimento
foi repetido duas vezes. A goma foi dissolvida em THF. A
solução de THF foi cuidadosamente derramada em hexano. O
sólido resultante foi coletado, lavado com hexano e seco
30 a vácuo. O peso do produto desejado foi de 2,36 g (35%).
HPLC: 4,39 min; Ponto de fusão: 125-128°C. Análise por ^1H
NMR: (d_6 -DMSO): δ 1,25 (m, 12H); 1,37 (m, 2H); 1,53 (m,
2H); 3,28 (m, 2H); 3,36 (t, 2H); 4,85 (s, 2H); 7,07 (m,
2H); 7,45 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,70 (t, 1H). Análise
35 calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C = 64,07; H = 8,07; N = 4,15.
Encontrado: C = 63,71; H = 8,29; N = 4,31.

Preparação do composto 93

Ponto de fusão: 57-59°C. Análise de combustão: %C: 72,69 (calculado), 72,75 (encontrado); %H: 9,15 (calculado), 9,44 (encontrado).

Preparação do composto 94

5 Ponto de fusão: 59-61°C. Análise de combustão: %C: 71,16 (calculado), 71,08 (encontrado); %H: 8,53 (calculado), 8,99 (encontrado).

Preparação do composto 95

10 Este composto é obténível de Contact Service Company de Moscou, Rússia.

Preparação do composto 96

Este composto é obténível de Contact Service Company de Moscou, Rússia.

Preparação do Composto 97

15 Este composto é obténível de Sigma Company de Milwaukee, WI.

Exemplo 2- Calcitonina de salmão (sCT)- Liberação oral

Prepararam-se composições de dosagem oral (PO) de composto de agente de liberação e calcitonina de salmão (sCT) em água desionizada descritas na Tabela 2 abaixo. Tipicamente, adicionaram-se 450 mg do composto de agente de liberação a 2,0 mL de água. Ou usou-se o sal de sódio do composto ou converteu-se o ácido livre em sal de sódio agitando a solução resultante e adicionando um equivalente de hidróxido de sódio (1 N) e diluindo com água. A solução foi turbilhonada, em seguida aquecida (a cerca de 37°C) e submetida a ultra-som. Ajustou-se o pH para cerca de 7 (cerca de 6,5 até 8,5) com NaOH ou HCl. Adicionou-se à solução 90 µg de sCT de uma solução de estoque de sCT (2 mg/mL feita adicionando tampão de fosfato de pH 4 a 1000% ao sCT e permitindo ele entrar para a solução ajustando por cerca de 10-20 minutos e periodicamente invertendo suavemente). Em seguida adicionou-se água para levar o volume total até 3,0 mL (varia dependendo da solubilidade do composto de agente de liberação). As soluções de dosagem contendo os compostos de agentes de liberação 3 e 15 requereram

diluição adicional com água, e doses finais de 3 e 2 mL/kg, foram administradas para atingir a quantidade desejada de composto de agente de liberação e sCT. As soluções de dosagem tiveram uma dose de composto de agente de liberação, dose de sCT e quantidades em volumes de dose finais listadas nas Tabela 2.

A dosagem e protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando entre 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e administraram-se cetamina (44 mg/kg) e clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administraram-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem oral, adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se periodicamente amostras de sangue da artéria caudal, tipicamente nos instantes = 0, 10, 20, 30, 60 e 90 minutos. Determinou-se sCT de soro testando com um conjunto EIA (conjunto # EIAS-66003 de Península Laboratories, Inc., San Carlos, CA). Os números foram ajustados de acordo com os valores de referência obtidos no instante zero. Tirou-se a média dos resultados dos animais em cada grupo de dosagem para cada instante. O valor máximo está assinalado abaixo na Tabela 2.

30 Tabela 2- Calcitonina de salmão (sCT)- Liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto (mg/kg)	Dose de sCT (μ g/kg)	Volume de dose (mL)	SCT de soro de pico médio (pg/mL \pm SD) (SE)
1	150	30	1	317 \pm 405
1	150	30	1	398 \pm 237
1	150	30	1	410 \pm 471
2	150	30	1	628 \pm 221

2	150	30	1	449 ± 550
2	150	30	1	320 ± 348
3	150	30	3	0 ± 81
4	150	30	1	187 ± 177
4	150	30	1	195 ± 436
5	150	30	1	349 ± 348
6	150	30	1	316 ± 189
6	150	30	1	144 ± 200
7	150	30	1	677 ± 429
7	150	30	1	87 ± 135
7	150	30	1	149 ± 103
7	150	30	1	216 ± 180
7	150	30	1	313 ± 381
7	150	30	1,16	297 ± 270
7	150	30	1	181 ± 197
7	50	100	0,5	81 ± 137
7	50	100	0,5	273 ± 303
7	50	100	1	116 ± 170
7	150	30	1	148 ± 152
7	150	30	1	0
7	150	30	1	279 ± 369
7	150	30	1	220 ± 126
7	150	30	1	438 ± 154
7	150	30	1	86 ± 146
8	150	30	1	166 ± 190
8	150	30	1	194 ± 239
8	150	30	2	36 ± 49
8	150	30	1	327 ± 323
9	150	30	1	278 ± 286
9	150	30	1	133 ± 172
9	150	30	1	255 ± 249
9	150	30	1	286 ± 126
10	150	30	1	246 ± 212
10	150	30	1	119 ± 131
10	150	30	1	100 ± 224
10	150	30	1	352 ± 445
11	150	30	1	526 ± 415
12	150	30	1	391 ± 278
12	50	100	1	316 ± 476
12	50	100	0,5	445 ± 221
12	150	30	1	224 ± 106

12	150	30	1	170 ± 233
12	150	30	1	286 ± 267
12	150	30	1	195 ± 172
12	150	30	1	150 ± 132
12	150	30	1	273 ± 206
12	150	30	1	170 ± 48
12	150	30	1	0 ± 98
12	150	30	1	151 ± 80
12	150	30	1	314 ± 255
12	150	30	1	184 ± 177
12	150	30	1	412 ± 275
12	150	30	1	79 ± 92
12	150	30	1	168 ± 169
12	150	30	1	206 ± 286
12	150	30	1	293 ± 414
12	150	30	1	180 ± 263
12	150	30	1	226 ± 148
12	150	30	1	507 ± 413
12	150	30	1	177 ± 188
12	150	30	1	203 ± 227
12	150	30	1	330 ± 462
12	150	30	1	160 ± 188
12	150	30	1	291 ± 269
12	150	30	1	170 ± 246
12	150	30	1	199 ± 236
12	150	30	1	137 ± 133
12	150	30	1	207 ± 164
12	150	30	1	203 ± 120
12	150	30	1	182 ± 153
12	150	30	1	181 ± 270
12	150	30	1	219 ± 262
12	150	30	1	276 ± 163
12	150	30	1	196 ± 131
12	150	30	1	185 ± 192
12	150	30	1	75 ± 169
12	150	30	1	125 ± 164
12	150	30	1	118 ± 265
12	150	30	1	207 ± 207
12	150	30	1	224 ± 313
12	150	30	1	190 ± 244
12	150	30	1	336 ± 347

12	150	30	1	209 ± 118
12	150	30	1	302 ± 257
12	150	30	1	225 ± 258
12	150	30	1	227 ± 233
12	150	30	1	172 ± 296
14	150	30	1	568 ± 247
14	150	30	1	199 ± 180
14	150	30	1	117 ± 166
14	150	30	1	196 ± 155
15	150	30	2	116 ± 88
18	150	30	2	14 ± 4183
19	150	30	1	206 ± 131
19	150	30	1	79 ± 176
19	150	30	1	224 ± 501
19	150	30	1	110 ± 125
19	150	30	1	170 ± 161
20	150	30	1	138 ± 107
20	150	30	1	85 ± 82
20	150	30	1	96 ± 135
21	150	30	1	181 ± 128
21	150	30	1	215 ± 232
21	150	30	1	89 ± 98
22	150	30	1	309 ± 152
22	150	30	1	290 ± 174
22	150	30	1	273 ± 281
22	150	30	1	148 ± 162
23	150	30	1	161 ± 150
23	150	30	1	122 ± 273
24	150	30	1	142 ± 135
24	150	30	1	21 ± 48
24	150	30	1	665 ± 1487
25	150	30	1	53 ± 77
27	150	30	1	163 ± 106
28	150	30	1	138 ± 90
29	150	30	1	233 ± 207
29	150	30	1	193 ± 215
29	150	30	1	92 ± 408
30	150	30	1	166 ± 185
30	150	30	1	166 ± 106
30	150	30	1	122 ± 119
30	150	30	1	313 ± 487

31	150	30	1	165 ± 119
31	150	30	1	70 ± 99
31	150	30	1	84 ± 78
32	150	30	1	175 ± 148
32	150	30	1	103 ± 75
32	150	30	1	187 ± 135
33	150	30	1	96 ± 209
34	150	30	1	103 ± 72
34	150	30	1	137 ± 178
36	150	30	1	0 ± 62
37	150	30	1	126 ± 48
37	150	30	1	149 ± 184
37	150	30	1	179 ± 232
37	150	30	1	63 ± 91
38	150	30	1	200 ± 158
38	150	30	1	104 ± 130
39	150	30	1	115 ± 120
39	150	30	1	115 ± 178
43	150	30	1	50 ± 71
44	150	30	1	188 ± 184
45	150	30	1	125 ± 187
45	150	30	1	172 ± 158
47	150	30	1	62 ± 99
48	150	30	4	35 ± 49
48	150	30	3	95 ± 156
49	150	30	1	479 ± 291
49	150	30	1	170 ± 75
49	150	30	1	89 ± 129
51	150	30	1	49 ± 45
51	150	30	1	203 ± 227
51	150	30	1	207 ± 207
51	150	30	1	226 ± 220
52	150	30	1	163 ± 300
54	150	30	1	34 ± 47
56	150	30	1	165 ± 243
56	150	30	1	90 ± 125
56	150	30	1	113 ± 115
56	150	30	1	175 ± 150
62	150	30	1	117 ± 158
64	150	30	1	138 ± 148
66	150	30	4	109 ± 244

67	150	30	2	681 ± 419
67	150	30	1	142 ± 142
67	150	30	1	256 ± 158
71	150	30	2	302 ± 246
71	150	30	1	45 ± 62
71	150	30	1	146 ± 328
72	150	30	1	558 ± 576
72	150	30	1	224 ± 409
78	150	30	1	54 ± 121
78	150	30	1	154 ± 167
78	150	30	1	107 ± 158
79	150	30	1	133 ± 90

Exemplo 3: Liberação oral de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH)

Preparam-se por mistura soluções de dosagem de gavagem oral (PO) de composto de agente de liberação e rhGH em tampão de fosfato.

Uma solução do composto de agente de liberação foi feita ou com sal de sódio do composto de agente de liberação ou convertendo o ácido livre em seu sal de sódio. Tipicamente, preparou-se uma solução do composto de agente de liberação em tampão de fosfato e agitou-se, adicionando um equivalente de hidróxido de sódio (1,0 N) quando da manufatura do sal de sódio. As soluções de dosagem finais foram preparadas misturando a solução de estoque de rhGH (15 mg de rhGH/mL feita misturando com pós 15 mg de rhGH, 75 mg de D-manitol, 15 mg de glicina e 3,39 mg de fosfato dibásico de sódio, diluindo em seguida com glicerol a 2%) e diluindo até o volume desejado (usualmente 3,0 mL). Se necessário, ajustou-se o pH até entre cerca de 7 e 8,5. Os compostos de agente de liberação e quantidades de dose de rhGH estão relacionados abaixo na Tabela 3.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e administrou-se cetamina (44 mg/kg) e clorpromazina (1,5 mg/kg) 15

minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem oral, adaptou-se um cateter francês

5 Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi

10 administrada pressionando o êmbolo da seringa. Coletaram-se periodicamente amostras de sangue da artéria caudal, tipicamente nos instantes = 15, 30, 45, 60 e 90 minutos. As cinco amostras de cada período de tempo foram agrupadas (exceto para aquelas amostras para as quais

15 notou-se desvio padrão (SD) e erro padrão). Quantificou-se concentrações de rhGH de soro com um conjunto de teste de ensaio imunológico (conjunto # K1F4015 de Genzyme Corporation, Inc., Cambridge, MA). Estudos prévios indicaram valores de referência de cerca de zero. A

20 concentração máxima para cada grupo está assinalada abaixo na Tabela 3.

Tabela 3. rhGH- Liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de rhGH (mg/kg)	Dose em volume (ml)	Pico médio de soro [rhGH] (ng/ml)
1	200	3	1	95.5
1	200	3	1	30.9
1	200	3	1	76.2
1	200	3	1	37.2 ± 50
4	200	3	1	12.6
5	200	3	1	127
5	200	3	1	223
5	200	3	1	56.5
7	200	3	1	8.8
7	200	3	1	58.9
7	200	3	1	29.1 ± 58.2
8	200	3	1	4.88
9	200	3	1	1

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de rhGH (mg/kg)	Dose em volume (ml)	Pico médio de soro [rhGH] (ng/ml)
10	200	3	1	34.3
11	200	3	1	35.4
12	200	3	1	12.7
12	200	3	1	44.3
14	200	3	1	19.8
15	200	3	1	83.9
15	200	3	1	47.3
15	200	3	1	44.7
15	200	3	1	27.4 ± 37.3
18	200	3	1	223
18	162	2.6	1	3.1
19	200	3	1	39.5
20	200	3	1	22.6
21	200	3	1	19.6
22	200	3	1	0
24	200	3	1	1.76
25	200	3	1	0
26	200	3	1	8.3
27	200	3	1	12.9
28	200	3	1	90.1
28	200	3	1	121
28	200	3	1	19.2
29	200	3	1	0
30	200	3	1	40.5
30	200	3	1	0
30	200	3	1	0
30	200	3	1	5.27
32	200	3	1	0
33	200	3	1	10.1
33	200	3	1	6.9
34	200	3	1	0
34	200	3	1	7.8
36	200	3	1	0
37	200	3	1	29
39	200	3	1	0
43	200	3	1	9.49
43	200	3	1	42.2 ± 41
45	200	3	1	11.2
45	200	3	1	22.8
45	200	3	1	42.9
47	200	3	1	11.6

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de rhGH (mg/kg)	Dose em volume (ml)	Pico médio de soro [rhGH] (ng/ml)
47	200	3	1	144
47	200	3	1	81.7
47	200	3	1	41.7
47	200	3	1	85.7
47	200	3	2	9.9 ± 22.1
47	200	3	1	34.1 ± 42.2
47	200	3	1	9.41
47	200	3	1	132
49	200	3	1	41.3
49	200	3	1	0
49	200	3	1	20.1
52	200	3	1	0
54	200	3	1	6.37
55	200	3	1	12.4
56	200	3	1	0
60	200	3	1	1.5 ± 3.3
62	200	3	1	6.2
64	200	3	1	5
66	200	3	1	0
67	200	3	1	15
67	200	3	1	14.7
71	200	3	3	5.94
72	200	3	1	28
78	200	3	1	0
79	200	3	1	1.48
79	200	3	1	17.8

Exemplo 4. Heparina - liberação oral/intracólica

Preparam-se soluções de dosagem de gavagem oral (PO) e/ou intracólica (IC) contendo um composto de agente de liberação e heparina sódica USP em propileno glicol aquoso a 25%. Usou-se ou o sal de sódio do composto de agente de liberação ou o ácido livre convertido no sal de sódio com um equivalente de hidróxido de sódio. Tipicamente, misturou-se o composto de agente de liberação e heparina (cerca de 166-182 IU/mg (tipicamente 166,9 IU/mg)) turbilhonando como pós secos. Dissolveu-se esta mistura seca em propileno glicol aquoso a 25% v/v, turbilhonou-se, e colocou-se num aparelho de ultra-som

(aproximadamente 37°C). Ajustou-se o pH até cerca de 7 (6,5 até 8,5) com NaOH aquoso (2 N). A solução de dosagem foi submetida a ultra-som até produzir uma solução límpida. O volume final foi ajustado até cerca de 3,0 mL.

5 A dose de composto de agente de liberação, dose de heparina, e quantidades de volume de dose estão relacionadas abaixo na Tabela 4.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando 275-350 g
10 foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados via intramuscular com cloreto de cetamina (88 mg/kg) imediatamente antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das soluções de
15 dosagem. Para dosagem de gavagem oral (PO), adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago
20 deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa. Para dosagem intracólica, adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 7,5 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. O cateter de dosagem foi inserido no
25 cólon através do ânus até o tubo não ser mais visível. A solução de dosagem foi espremida vagarosamente no cólon pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se amostras de sangue citratadas por punção cardíaca seguinte à administração de cetamina (88 mg/kg),
30 tipicamente nos instantes 0,25, 0,5, 1,0 1,5 horas após a dosagem. Verificou-se absorção de heparina por um aumento no tempo de coagulação medido pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) de acordo com o método de J.B. Henry, "Clinical Diadnosis and Management
35 by Laboratory Methods", Filadélfia, PA, W.B. Saunders (1979). Estudos prévios indicaram valores de referência de cerca de 20 segundos. Tiraram-se as médias dos

resultados dos animais em cada grupo para cada instante e a maior destas médias (isto é, o pico médio de APTT) está assinalada abaixo na Tabela 4.

Tabela 4. Heparina - Liberação oral/intracólica

Composto de agente de liberação	Método de administração	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de heparina (mg/kg)	Dose em volume (ml)	Pico médio de APTT(s) \pm SD
1	IC	50	25	1	130.84 \pm 118.18
1	IC	50	25	1	231.34
2	IC	50	25	1	48.788 \pm 32.79
3	IC	50	25	1	16.046 \pm 0.481
3	IC	50	25	1	16.984 \pm 1.45
4	IC	50	25	1	40.3 \pm 17.8
4	IC	50	25	1	23.076 \pm 4.72
4	IC	50	25	1	37.148 \pm 39.67
5	PO	300	100	3	135.7 \pm 17.3
6	IC	50	25	1	157.4 \pm 33.7
6	PO	300	100	3	193 \pm 61.2
6	IC	50	25	1	99.8 \pm 50.6
7	IC	50	25	1	130.5 \pm 42.6
7	IC	50	25	1	92 \pm 40.3
7	IC	50	25	1	99.4 \pm 25.5
8	IC	50	25	1	251.94 \pm 67.96
9	IC	50	25	1	21.45 \pm 1.71
10	IC	50	25	1	81.8 \pm 7
10	IC	50	25	1	63.5
11	IC	50	25	1	39.53 \pm 8.25
12	IC	50	25	1	219.5 \pm 128.4
12	IC	50	25	1	169.6 \pm 68.6
12	PO	300	100	3	201.4 \pm 45.7
12	IC	50	25	1	115.81 \pm 159.53
12	IC	50	25	1	236.8
12	IC	50	25	1	300
12	IC	50	25	1	255.452 \pm 41.99
12	IC	50	25	1	167.08 \pm 81.62
12	IC	50	25	1	195.884 \pm 142.628
12	IC	50	25	1	279.076 \pm 46.79
12	IC	50	25	1	220.164 \pm 109.57
12	IC	50	25	1	300
22	IC	50	25	1	287.9 \pm 120.1
26	IC	50	25	1	76.7
26	IC	50	25	1	41.534 \pm 25.56
27	IC	50	25	1	85.7

Composto de agente de liberação	Método de administração	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de heparina (mg/kg)	Dose em volume (ml)	Pico médio de APTT(s) \pm SD
27	IC	50	25	1	279.182 \pm 46.55
28	IC	50	25	1	143.6 \pm 44
28	IC	50	25	1	251.1 \pm 109.34
29	IC	50	25	1	105.01 \pm 115.28
29	IC	50	25	1	111.46 \pm 108.58
30	IC	50	25	1	50.9 \pm 20.5
31	IC	50	25	1	47 \pm 23.1
32	IC	50	25	1	26.5 \pm 2.3
35	IC	50	25	1	65.8 \pm 35.5
47	IC	50	25	1	370.3 \pm 97.8
51	IC	50	25	1	92.5 \pm 41.5
54	IC	50	25	1	31.56 \pm 7.54
62	IC	50	25	1	152.41 \pm 136.63
62	IC	50	25	1	91.204 \pm 117.43
64	IC	50	25	1	220.988 \pm 122.2
64	IC	50	25	1	125.372 \pm 114.72

Exemplo 5. Heparina de baixo peso molecular (LMWH) - Liberação oral/intracólica.

Preparam-se composições de dosagem de oral (PO) e/ou intracólica (IC) contendo um composto de agente de liberação e heparina de baixo peso molecular em propileno glicol aquoso a 25%. Usou-se ou o sal de sódio do composto de agente de liberação ou o ácido livre convertido no sal de sódio com um equivalente de hidróxido de sódio. Tipicamente, misturou-se o composto de agente de liberação e LMWH (Parnaparin, 91 IU/mg de peso molecular médio de cerca de 5.000, obtível de Opocrin, Modena, Itália) (tipicamente 90-105 IU/mg, de peso molecular médio de cerca de 5.000) turbilhonando como pós secos. Dissolveu-se esta mistura seca em propileno glicol aquoso a 25% v/v, turbilhonou-se, e colocou-se num aparelho de ultra-som (37°C) até produzir uma solução límpida. Ajustou-se o pH até cerca de 7 (6,5-8,5) com NaOH aquoso (2 N). A solução de dosagem foi submetida a ultra-som até produzir uma solução límpida. O

volume final foi ajustado até cerca de 3,0 mL. A dose de composto de agente de liberação, dose de LMWH, e quantidades de volume de dose estão relacionadas abaixo na Tabela 5.

- 5 A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando 275-350 g foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados via intramuscular com cloreto de cetamina (88 mg/kg) imediatamente antes da dosagem e novamente conforme a
- 10 necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem de gavagem oral (PO), adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de
- 15 dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa. Para dosagem intracólica (IC), adaptou-se um
- 20 cateter francês Rusch 8 de 7,5 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. O cateter de dosagem foi inserido no cólon através do ânus até o tubo não ser mais visível. A solução de dosagem foi espremida vagarosamente no cólon pressionando o êmbolo da seringa.
- 25 Coletaram-se amostras de sangue citratadas por punção cardíaca seguinte à administração de cetamina (88 mg/kg), tipicamente nos instantes 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 horas após a dosagem. Verificou-se absorção de LMWH por um aumento no LMWH de plasma medido pelo ensaio de anti-X_a
- 30 de heparina CHROMOSTRATE™ de ensaio de anti-fator xá (obtenível de Organon Teknika Corporation, Durham, NC). Tiraram-se as médias das concentrações de LMWH de plasma dos animais em cada grupo para cada instante e estas concentrações de LMWH de plasma médias foram plotadas
- 35 contra o tempo. O pico destas concentrações de LMWH de plasma médias está assinalado abaixo na Tabela 5.
- Tabela 5. LMWH- liberação oral/intracólica

Composto de agente de liberação	Método de administração	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de LMWH (IU/kg)	Dose de volume (ml/kg)	Pico médio de concentração de plasma de LMWH (IU/ml) \pm SD
1	IC	50	750	1	1.038 \pm 0.338
1	IC	50	750	1	1.734 \pm 0.192
1	IC	25	750	1	1.022 \pm 0.432
2	IC	50	750	1	1.038 \pm 0.338
6	IC	25	750	1	0.47 \pm 0.17
7	PO	300	3000	3	0.5 \pm 0.412
7	IC	50	750	1	1.264 \pm 0.207
7	IC	50	750	1	1.716 \pm 0.105
7	IC	25	750	1	0.9 \pm 0.252
9	IC	50	750	1	0.474 \pm 0.095
10	IC	50	750	1	0.088 \pm 0.121
11	IC	50	750	1	0.91 \pm 0.414
12	PO	300	3000	3	0.137 \pm 0.18
12	IC	50	751	1	1.5 \pm 0.23
12	IC	50	750	1	1.7 \pm 0.308
12	IC	50	750	1	1.74 \pm 0.304
12	IC	50	750	1	2.012 \pm 0.124
12	IC	25	750	1	1.66 \pm 0.302
12	IC	25	750	1	0.974 \pm 0.503
12	IC	10	750	1	0.2 \pm 0.077
12	IC	25	750	1	0.624 \pm 0.247
12	IC	50	750	1	1.498 \pm 0.462
19	IC	50	750	1	0.65 \pm 0.37
22	IC	50	750	1	1.842 \pm 0.205
22	IC	25	750	1	1.496 \pm 0.153
22	IC	10	750	1	0.396 \pm 0.153
26	IC	50	750	1	0.262 \pm 0.106
27	IC	50	750	1	1.622 \pm 0.265
28	IC	50	750	1	1.64 \pm 0.45
28	IC	25	750	1	1.43 \pm 0.31
30	IC	50	750	1	0.162 \pm 0.094
30	IC	50	750	1	0.288 \pm 0.152
31	IC	50	750	1	0.47 \pm 0.287
31	IC	50	750	1	0.47 \pm 0.332
32	IC	50	750	1	0.07 \pm 0.01
54	IC	50	750	1	3.046 \pm 0.422
65	IC	50	750	1	0.642
66	IC	50	750	1	0.952
66	IC	50	750	1	1.114 \pm 0.254

Exemplo 6. Hormônio paratiróideo (PTH 1-34) - liberação

oral/intracólica.

Preparam-se soluções de dosagem de oral (PO) e/ou intracólica (IC) contendo um composto de agente de liberação e resíduos de hormônio paratiróideo humano em água desionizada. A solução foi feita ou com o sal de sódio do composto de agente de liberação ou convertendo o ácido livre de seu sal de sódio. Tipicamente, preparou-se uma solução de composto de agente de liberação em água e agitou-se, adicionando-se um equivalente de hidróxido de sódio (1,0 N) quando se faz o sal de sódio. Prepararam-se as soluções de dosagem finais misturando a solução de composto com uma solução de estoque de PTH (tipicamente em água tendo uma concentração de 5 mg de PTH/mL) e diluindo até o volume desejado (usualmente 3,0 mL). Se necessário, ajustou-se o pH até entre cerca de 7 e 8,5. As doses de composto e doses de PTH, e volumes de dose finais estão relacionadas abaixo na Tabela 6.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados com intramuscular com cetamina (44 mg/kg) e cloroprazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem de gavagem oral (PO), adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa. Para dosagem intracólica (IC), adaptou-se um tubo de cateter Rusch (francês 8 ou 6) de 7,5 cm a uma seringa com um bico de pipeta Eppendorf. Encheu-se a seringa com a solução de dosagem puxando a solução de dosagem através do tubo de cateter. O tubo foi limpo a seco. Aplicou-se geléia K-Y ao bico, evitando contato com

o olho do tubo, e inseriu-se o tubo no cólon através do ânus até o tubo não ser mais visível. Injetou-se a solução de dosagem pressionando o êmbolo da seringa, e removeu-se o tubo.

5 Coletaram-se em série amostras de sangue citratadas da artéria caudal, tipicamente nos instantes 0, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos para dosagem oral e 0, 10, 20, 30, 60 e 90 minutos para dosagem IC. Quantificaram-se as concentrações de PTH de soro com um conjunto de
 10 redioimunoensaio de PTH (Conjunto # RIK 6101 de Península Laboratories, Inc., San Carlos, CA). Estudos prévios indicaram valores de referência de aproximadamente zero. Tiraram-se as médias dos resultados dos animais em cada grupo para cada instante. O máximo destas médias (isto é,
 15 a concentração de PTH de soro de pico médio) está assinalado abaixo na Tabela 6.

Tabela 6. Liberação oral (PO) de PTH

Composto de liberação #	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de PTH ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Dose de volume (ml/kg)	[PTH] de soro de pico médio (pg/mL) \pm SD
12	100	200	1	276 \pm 252
30	100	200	1	78 \pm 71
31	100	200	1	460 \pm 194
33	100	200	1	837 \pm 347
34	100	200	1	538 \pm 328
51	100	200	1	420 \pm 305
51	100	200	1	287 \pm 120
51	100	200	1	478 \pm 230
51	100	200	1	798 \pm 518

Exemplo 7. Interferon - liberação oral

Preparam-se soluções de dosagem de composto de agente de
 20 liberação e interferon humano em água desionizada. O ácido livre do composto de agente de liberação foi convertido ao sal de sódio com um equivalente de hidróxido de sódio. Tipicamente, preparou-se uma solução de composto de agente de liberação em água e agitou-se,
 25 adicionando-se um equivalente de hidróxido de sódio (1,0 N) quando se faz o sal de sódio. Esta mistura foi

turbilhonada e colocada num aparelho de ultra-som (a cerca de 37°C). Ajustou-se o pH até cerca de 7,0 até 8,5 com NaOH aquoso. Turbilhonou-se a mistura para produzir uma suspensão uniforme ou solução, usando também ultra-
5 som e calor se necessário. Adicionou-se NaOH adicional, se necessário, para atingir solubilidade uniforme, e reajustou-se o pH até cerca de 7,0 até 8,5. Misturou-se a solução de composto de agente de liberação com uma
10 solução de estoque de IFN (cerca de 22,0 até 27,5 mg/mL em salmoura tamponada de fosfato) e diluindo até o volume desejado (usualmente 3,0 mL). As doses de composto e de IFN, e os volumes de dose finais estão relacionados abaixo na Tabela 7.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando 200-250 g
15 foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados com cetamina (44 mg/kg) e cloroprazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem
20 de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi
25 colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se em série amostras de sangue da artéria caudal, tipicamente nos instantes 0, 15, 30, 45, 60 e 90
30 minutos. Quantificaram-se as concentrações de IFN de soro usando um conjunto de imunoensaio Cytoscreen para alfa-IFN humano (Catálogo # KHC4012 de Biosource International, Camarillo, CA). Estudos prévios indicaram valores de referência de aproximadamente zero. Tiraram-se
35 as médias dos resultados dos animais em cada grupo para cada instante. O máximo destas médias (isto é, a concentração de IFN de soro de pico médio) está

assinalado abaixo na Tabela 7.

Tabela 7. Interferon - liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de IFN (mg/kg)	Dose de volume (ml/kg)	[IFN] de soro de pico médio (ng/ml) \pm SD
1	200	1	1	17.357 \pm 38
5	200	1	1	5.1042 \pm 3.4
5	50	0.5	1	1.54 \pm 0.26
5	200	1	1	1.1838 \pm 1.42
5	50	0.5	1	2.1 \pm 0.95
5	200	1	1	1.51 \pm 1.9
5	200	1	1	4.11 \pm 2
5	200	1	1	7.5769 \pm 5
6	200	1	1	0.5696 \pm 0.8
7	400	1	1	0.223
7	200	1	1	3.9308 \pm 3.2
12	200	1	1	1.6362 \pm 1.68
15	200	1	1	6.0324 \pm 2.8
28	200	1	1	2.185 \pm 2.68
28	200	1	1	0.8 \pm 1.7
32	200	1	1	0
43	200	1	1	1 \pm 2.1
43	200	1	1	1.206
47	200	1	1	1.1 \pm 0.85
59	200	1	1	0.56 \pm 1
59	200	1	1	0
67	200	1	1	3.4451 \pm 4.5
73	200	1	1	0.76 \pm 0.7
73	200	1	1	0.22 \pm 0.5

Exemplo 8. Insulina - liberação oral

Preparam-se composições de dosagem oral (PO) de agente de liberação e de insulina de zinco humana (mínimo 26 IU/mg obtenível de Calbiochem - Novabiochem Corp, La Jolla, CA) em água desionizada. Tipicamente, adicionaram-se 500 mg de composto de agente de liberação em 1,5 mL de água. Converteu-se o ácido livre do composto de agente de liberação em sal de sódio agitando a solução resultante e adicionando-se um equivalente de hidróxido de sódio. Turbilhonou-se a solução, em seguida aqueceu-se (cerca de 37°C) e submeteu-se a ultra-som. Ajustou-se o pH até

cerca de 7 até 8,5 com NaOH ou HCl. Adicionou-se NaOH adicional, se necessário, para atingir solubilidade uniforme, e reajustou-se o pH até cerca de 7 até 8,5. Em seguida adicionou-se água para levar o volume total até
5 cerca de 2,4 mL e turbilhonou-se. Adicionou-se à solução cerca de 1,25 mg de insulina de uma solução de estoque de insulina (15 mg/mL feita de 0,5409 g de insulina e 18 mL de água desionizada, ajustando com HCl e NaOH até pH 8,15 e até obter uma solução límpida usando 40 mL de HCl
10 concentrado, 25 mL de NaOH 10 N e 50 mL de NaOH 1 N) e misturou-se por inversão. A dose de composto de agente de liberação final, a dose de insulina e as quantidades de volume de dose estão relacionadas abaixo na Tabela 8.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram
15 como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando entre cerca de 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e administrou-se cetamina (44 mg/kg) e cloropromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem
20 de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem oral, adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo
25 a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se em série amostras de sangue da artéria caudal, tipicamente nos instantes 15, 30, 60, 120 e 180
30 minutos. Determinaram-se os níveis de insulina de soro com um conjunto de teste ELISA de insulina (Conjunto # DSL-10-1600 de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX), modificando o protocolo padrão de modo a otimizar a sensibilidade e a faixa linear da curva padrão
35 para os volumes e concentrações das amostras usadas no protocolo presente. Concentrações de insulina humana de soro ($\mu\text{U/mL}$) foram medidas em cada instante para cada um

dos cinco animais em cada grupo de dosagem. Tiraram-se as médias dos cinco valores para cada instante e os resultados foram plotados como concentração de insulina de soro versus tempo. (Experimentos prévios não revelaram nenhum nível mensurável de insulina humana seguinte à dosagem oral com insulina humana sozinha). O máximo (pico) e a área sob a curva (AUC) estão assinalados abaixo na Tabela 8.

Tabela 8. Insulina - liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de insulina (mg/kg)	Dose de volume (ml/kg)	[INS] de soro de pico médio \pm SD
1	100	3	1	74.237 \pm 1144.49
3	200	0.5	1	29.95 \pm 46.13
6	200	0.5	1	129.5 \pm 131.5
7	100	3	1	130.9724 \pm 83.7
7	200	0.5	1	88.06 \pm 33.72
7	200	0.5	1	320.1 \pm 520.4
7	200	0.5	1	200.2 \pm 118.7
7	200	0.5	1	164.2 \pm 134.7
7	200	0.5	1	214.7 \pm 100.86
7	200	0.5	1	56.71 \pm 47.04
7	200	0.5	1	17.4 \pm 21.8
8	200	0.5	1	13.14 \pm 6.81
10	100	3	1	63.5884 \pm 129.23
12	100	3	0.5	205.4 \pm 333.4
15	100	3	1	1332.2 \pm 1906.4
15	200	0.5	1	540.7 \pm 580.12
15	200	0.5	1	18.62 \pm 12.54
15	200	0.5	1	155.6 \pm 125.2
15	200	0.5	1	169.3 \pm 140.78
19	200	0.5	1	4.32 \pm 1.39
20	200	0.5	1	27.68 \pm 12.5
21	200	0.5	1	14.46 \pm 21.61
22	200	0.5	1	24.16 \pm 28.11
25	100	3	1	47.2162 \pm 31.43
26	100	3	0.5	240.5 \pm 528.29
30	200	0.5	1	21.88 \pm 13.4
31	100	3	0.5	21.26 \pm 6.22

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de insulina (mg/kg)	Dose de volume (ml/kg)	[INS] de soro de pico médio \pm SD
32	200	3	1	6.38 \pm 4.42
32	200	0.5	1	3.12 \pm 2.26
33	100	3	0.5	58.13 \pm 52.86
33	200	0.5	1	110 \pm 128
33	200	0.5	1	14.88 \pm 11.53
35	200	0.5	1	132.3 \pm 154.5
38	100	3	1	74.6542 \pm 57.28
43	200	0.5	1	82.81 \pm 46.8
43	200	0.5	1	38.68 \pm 35.09
44	100	3	0.5	97.49 \pm 134.1
44	200	0.5	1	17.41 \pm 10.47
44	200	0.5	1	46.76 \pm 41.19
45	200	0.5	1	70.32 \pm 149.1
49	100	3	0.5	335.7 \pm 227.05
57	200	3	1	3322 \pm 2721
59	200	0.5	1	315.53 \pm 154.56
61	200	0.5	1	58.99 \pm 27.15
63	100	3	1	7.843 \pm 8.527
68	200	3	1	76.23 \pm 76.88
72	200	3	1	4702.5 \pm 4700.4
72	200	0.5	1	108.33 \pm 55.98
72	200	0.5	1	9.81 \pm 13.72
72	200	0.5	1	18.56 \pm 19.89
73	100	3	0.5	147.66 \pm 176.71
73	200	0.5	1	51.26 \pm 9.44
73	200	0.5	1	16.01 \pm 12.21
74	100	3	0.5	70.69 \pm 127.89
75	200	0.5	1	33.88 \pm 38.49
75	200	0.5	1	32.54 \pm 19.78
76	200	0.5	1	24.72 \pm 25.53
76	200	0.5	1	38.74 \pm 74.4

Exemplo 9: Insulina - liberação pulmonar

Prepararam-se composições de dosagem de composto de agente de liberação e de insulina humana em água. Tipicamente, adicionou-se água desionizada a 1,5 mg de composto de agente de liberação para levar o volume até

1,0 mL, e turbilhonou-se a solução. Usou-se ou o sal de sódio do composto de agente de liberação ou converteu-se o ácido livre em sal de sódio agitando a solução resultante e adicionando um equivalente de hidróxido de sódio (10 N) e diluindo com água. Turbilhonou-se a
5 solução, em seguida aqueceu-se (a cerca de 37°C) e submeteu-se a ultra-som. Ajustou-se o pH até entre cerca de 7,0 até 8,5 com NaOH ou HCl. Adicionou-se à solução 75 µL de solução de estoque de insulina humana (2 mg/mL). (A
10 solução de estoque foi feita como segue. Adicionou-se 0,02 g de insulina 3 mL de solução de HCl em água desionizada de pH 3,0. Levou-se o PH da solução resultante até abaixo de 3,0 (aproximadamente 2,6) com HCl e NaOH até que a solução fosse límpida. O pH foi
15 então elevado até 7,6 usando NaOH e HCl. O volume final foi levado até 10 mL com água desionizada de pH 7,5. O pH final foi de 7,59). Em seguida adicionou-se água para levar o volume total até 2,0 mL, e inverteu-se delicadamente a solução várias vezes. A dose de composto
20 de agente de liberação final, a dose de insulina e as quantidades de dose de volume estão relacionadas abaixo na Tabela 9.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando entre
25 cerca de 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e administrou-se cetamina (44 mg/kg) e cloropromazina (3,0 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia (usando a mesma quantidade de cetamina e 1,5 mg/kg de cloropromazina).
30 Tipicamente, a um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Um instilador traqueal para roedores, equipado com luz (obtenível de Penn Century, Inc., Pittsburgh, PA) foi cheio com solução de dosagem e inserido pela garganta até que o necessário
35 estivesse na traquéia (confirmado visualmente). A solução de dosagem foi administrada pressionando o êmbolo.
Coletaram-se em série amostras de sangue de cada animal

da artéria caudal, tipicamente nos instantes 5, 15, 30, 60, e 120 minutos. Determinaram-se os níveis de insulina de soro com um conjunto de teste ELISA de insulina (Conjunto # DSL-10-1600 de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX), modificando o protocolo padrão de modo a otimizar a sensibilidade e a faixa linear da curva padrão para os volumes e concentrações das amostras usadas no protocolo presente. Concentrações de insulina humana de soro ($\mu\text{U/mL}$) foram medidas em cada instante para cada um dos cinco animais em cada grupo de dosagem. Tiraram-se as médias dos cinco valores para cada instante e os resultados foram plotados como concentração de insulina de soro versus tempo. A razão da área sob a curva (AUC) para o grupo de teste versus aquela do grupo de controle está relacionada abaixo. A razão da concentração de insulina de soro máxima (Cmax) para o grupo de teste versus aquela do grupo de controle está também assinalada abaixo na Tabela 9.

Tabela 9. Liberação pulmonar de insulina

Comp. de agente de liberação	Dose de volume (ml/kg)	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de insulina (mg/kg)	Cmax	Cmax/Cmax (Controle)	Razão média de AUC para insulina + composto versus AUC para insulina sozinha
1	1	3	100	74.237	-	-
7	0.4	0.03	0.3	-	0.53	-
7	1	3	100	130.9724	-	-
10	1	3	100	63.5884	-	-
20	0.4	0.03	0.3	-	0.92	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.60	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.60	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.70	-
23	0.4	0.03	0.3	-	0.65	-
25	1	3	100	47.2162	-	-
26	0.4	0.03	0.3	-	1.78	-
26	0.4	0.03	0.3	-	3.39	-
36	0.4	0.03	0.3	-	1.40	-
36	0.4	0.03	0.3	-	1.01	-
37	0.4	0.03	0.3	-	1.08	-

Comp. de agente de liberação	Dose de volume (ml/kg)	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de insulina (mg/kg)	Cmax	Cmax/Cmax (Controle)	Razão média de AUC para insulina + composto versus AUC para insulina sozinha
38	1	3	100	74.6542	-	-
39	0.4	0.03	0.3	-	0.30	-
43	0.4	0.03	0.3	-	1.02	1.44
44	0.4	0.03	0.3	-	0.72	0.76
45	0.4	0.03	0.3	-	1.02	1.01
47	0.4	0.03	0.3	-	0.57	0.63
48	0.4	0.03	0.3	135.56±80.96	-	1.30
49	0.4	0.03	0.3	-	0.52	0.54
52	0.4	0.03	0.3	-	0.50	-
54	0.4	0.03	0.3	-	0.51	-
55	0.4	0.03	0.3	-	0.99	-
56	0.4	0.03	0.3	-	1.24	-
63	1	3	100	7.843	-	-
66	0.4	0.03	0.3	-	0.84	-
66	0.4	0.03	0.3	-	0.63	-
67	0.4	0.03	0.3	-	1.53	-
67	0.4	0.03	0.3	-	1.51	-
67	0.4	0.03	0.3	-	0.64	-
67	0.4	0.03	0.3	-	0.71	-
67	0.4	0.03	0.3	-	2.20	-
67	0.4	0.03	0.3	66.04±47.42	-	-
67	0.4	0.03	0.06	82.23±47.16	-	-
67	0.4	0.03	0.15	84.40±15.06	-	-
67	0.4	0.03	0.3	92.14±36.17	-	-
67	0.4	0.03	0.3	115.04±68.23	-	-
67	0.4	0.03	0.15	91.20±37.30	-	-
67	0.4	0.03	0.06	70.85±36.24	-	-
71	0.4	0.03	0.3	-	1.08	-
71	0.4	0.03	0.3	-	1.53	-
71	0.4	0.03	0.3	57.82±35.28	-	-
72	0.4	0.03	0.3	-	0.96	-

Comp. de agente de liberação	Dose de volume (ml/kg)	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de insulina (mg/kg)	Cmax	Cmax/Cmax (Controle)	Razão média de AUC para insulina + composto versus AUC para insulina sozinha
78	0.4	0.03	0.3	-	1.01	-
78	0.4	0.03	0.3	-	1.46	-
78	0.4	0.03	0.3	80.56±30.51	-	-
79	0.4	0.03	0.3	-	1.73	-

Exemplo 10: Cromolina - liberação oral

Preparam-se soluções de dosagem contendo um composto de agente de liberação (preparado como no Exemplo 1) e cromolina, sal dissódico de cromolina (de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) em água desionizada. O ácido livre do composto de agente de liberação foi convertido em sal de sódio com um equivalente de hidróxido de sódio. Turbilhonou-se esta mistura e colocou-se no ultra-som (aproximadamente 37°C). Ajustou-se o pH até cerca de 7-7,5 com NaOH aquoso. Adicionou-se NaOH adicional, se necessário, para atingir solubilidade uniforme, e reajustou-se o pH. Turbilhonou-se a mistura para produzir uma solução uniforme, usando também ultra-som e aquecimento se necessário. Misturou-se a solução de composto de agente de liberação com cromolina de uma solução de estoque (175 mg de cromolina/mL em água desionizada, ajustou-se o pH, se necessário, com NaOH ou HCl até aproximadamente 7,0, a solução de estoque armazenada gelada envolta em lâmina metálica, em seguida descongelada e aquecida até cerca de 30°C antes de usar). Turbilhonou-se a mistura até produzir uma solução uniforme. Usando também ultra-som e calor se necessário. Ajustou-se o pH até cerca de 7-8 com NaOH aquoso. Diluiu-se então a solução com água até o volume (usualmente 2,0 mL) e concentração desejados e armazenada envolta em lâmina metálica antes de usar. As doses de composto de

agente de liberação final e de cromolina estão listadas abaixo na Tabela 10.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando entre
5 cerca de 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados com cetamina (44 mg/kg) e cloropromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem de cinco animais administrou-se uma das
10 soluções de dosagem. Para dosagem oral, adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo a seco. O cateter foi colocado até o esôfago
15 deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se amostras de sangue da artéria caudal, tipicamente nos instantes 0,25, 0,5, 1,0 e 1,5 horas após
20 a dosagem. Mediram-se as concentrações de cromolina de soro por HPLC. As amostras foram preparadas do seguinte modo: combinaram-se 100 μ L de soro com 100 μ L de HCl 3 N e 300 μ L de acetato de etila num tubo Eppendorf. Turbilhonou-se o tubo por 10 minutos e em seguida
25 centrifugou-se por 10 minutos a 10.000 rpm. Transferiu-se a camada de acetato de etila de 200 μ L para um tubo Eppendorf contendo 67 μ L de tampão de fosfato 0,1 M. O tubo foi turbilhonado por 10 minutos e em seguida centrifugado por 10 minutos a 10.000 rpm. A camada de
30 tampão de fosfato foi então transferida para um frasco de HPLC e injetada no HPLC (coluna = Keystone Exsil Amino 150 x 2 mm i.d., 5 μ m, 100 Å; fase móvel = Tampão a 35% (KH₂PO₄ 68 mM ajustado até pH 3,0 com H₃PO₄ a 85%/acetonitrila a 65%; volume de injeção = 10 μ L; taxa
35 de fluxo = 0,30 mL/minuto; tempo de retenção de cromolina = 5,5 minutos; absorbância detectada a 240 nm). Estudos prévios indicaram valores de referência de

aproximadamente zero.

Tiraram-se as médias dos animais em cada grupo para cada instante e a maior destas médias (isto é, concentração de cromolina de soro de pico médio) está listada abaixo na

5 Tabela 10.

Tabela 10. Cromolina - liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de cromolina (mg/kg)	Dose em volume (ml/kg)	[Cromolina] de soro de pico médio \pm SD (SE)
5	200	25	1	0.63 \pm 0.47
7	200	25	1	0.81 \pm 0.85
7	200	25	1	0.68 \pm 0.34
7	200	25	1	0.56 \pm 0.39
15	200	25	1	0.38 \pm 0.15
47	200	25	2	0.55 \pm 0.12
47	200	25	1	0.56 \pm 0.39
60	200	25	1	1.57 \pm 0.38
60	200	25	1	0.82 \pm 0.24
60	200	25	1	0.76 \pm 0.34
61	200	25	1	0.54 \pm 0.39
61	200	25	1	0.57 \pm 0.36
61	200	25	2	0.39 \pm 0.21

Exemplo 11: Daptomicina - liberação oral

Prepararam-se soluções de dosagem contendo um composto de agente de liberação e daptomicina (Cubist
 10 Pharmaceuticals, Cambridge, MA) em salmoura normal a 0,9%. Uma solução do composto foi feita ou com o sal de sódio ou convertendo o ácido livre em seu sal de sódio. O ácido livre do composto de agente de liberação foi convertido em sal de sódio com um equivalente de
 15 hidróxido de sódio. Turbilhonou-se esta mistura e colocou-se no ultra-som (aproximadamente 37°C). Ajustou-se o pH até cerca de 7,0-7,5 com HCl ou NaOH aquoso. Adicionou-se NaOH adicional, se necessário, para atingir solubilidade uniforme, e reajustou-se o pH. Turbilhonou-se a mistura até produzir uma solução uniforme, usando
 20 também ultra-som se necessário. A solução de composto de agente de liberação foi misturada com daptomicina de uma solução de estoque (200 mg de daptomicina/mL em salmoura

normal a 0,9% e ajustou-se o pH, se necessário, até entre 6,0-7,0 com NaOH ou HCl). A solução de estoque foi armazenada congelada (-20°C) envolta em lâmina metálica, então descongelada e aquecida gradualmente até cerca de 5 25°C antes de usar. A mistura agente de liberação/daptomicina foi turbilhonada a baixa velocidade até produzir uma solução uniforme. Ajustou-se o pH até cerca de 7,0-7,5 com NaOH aquoso. A solução foi então diluída com salmoura normal a 0,9% até o volume 10 (usualmente 2,0 mL) e concentração desejados e armazenada envolta em lâmina metálica antes de usar. As doses de composto de agente de liberação e daptomicina finais, e as doses em volume estão relacionadas na Tabela 11.

A dosagem e os protocolos de amostragem típicos foram 15 como segue. Ratos Sprague-Dawley machos pesando entre cerca de 200-250 g foram mantidos em jejum por 24 horas e anestesiados com cetamina (44 mg/kg) e torazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes da dosagem e novamente conforme a necessidade de manter a anestesia. A um grupo de dosagem 20 de cinco animais administrou-se uma das soluções de dosagem. Para dosagem oral, adaptou-se um cateter francês Rusch 8 de 11 cm a uma seringa de 1 mL com um bico de pipeta. Encheu-se a seringa com solução de dosagem puxando a solução através do cateter, que foi então limpo 25 a seco. O cateter foi colocado até o esôfago deixando 1 cm de tubulação diante dos incisivos. A solução foi administrada pressionando o êmbolo da seringa.

Coletaram-se amostras de sangue de rato heparinizadas via artéria de cauda ventral, tipicamente a 0,25, 0,5, 0,75, 30 1,0, 2,0, e 4,0 horas após dosagem, e armazenadas em gelo. As amostras foram então centrifugadas a 11.500 rpm por 4 minutos a 4°C até obter o plasma (sobrenadante), que foi armazenado a -70°C. As concentrações de daptomicina de plasma foram medidas HPLC de fase reversa 35 isocrática, pegando as amostras a 4°C durante análise. Estudos de plasma virgem mostraram valores de referência de zero.

Tirou-se a média dos resultados de concentrações de sangue de daptomicina em cada grupo de dosagem para cada instante. A concentração de daptomicina de pico médio (C_{max}) e a área de exposição de daptomicina sob a curva (AUC) estão assinaladas abaixo na Tabela 11.

Tabela 11. Daptomicina - liberação oral

Composto de agente de liberação	Dose de composto de agente de liberação (mg/kg)	Dose de daptomicina (mg/kg)	Dose em volume (mL/kg)	[daptomicina] C_{max} de plasma médio \pm SD, $\mu\text{g/mL}$	AUC* $\mu\text{g-min/mL}$
2	200	50	1	5.07 \pm 0.61	-
5	200	50	1	7.082 \pm 3.86	-
7	200	50	1	10.45 \pm 2.87	-
7	100	50	1	13.05 \pm 4.62	-
7	100	50	0.5	7.09 \pm 5.35	-
7	50	50	0.5	5.77 \pm 1.49	-
7	50	50	0.5	59.14 \pm 3.11	-
7	200	50	1	6.06 \pm 1.73	-
7	200	50	1	8.04 \pm 6.03	-
11	200	50	1	13.27 \pm 13.43	-
12	200	50	1	16.11 \pm 17.58	-
14	200	50	1	14.2 \pm 24.84	-
15	200	50	1	9.5 \pm 5.49	-
30	200	50	1	3.06 \pm 0.78	-
43	200	50	1	21.44 \pm 6	4555*
43	200	50	1	10.56 \pm 3.37	2895*
43	200	50	1	12.94 \pm 6.6	2820*
57	200	50	1	8.59 \pm 4.21	-

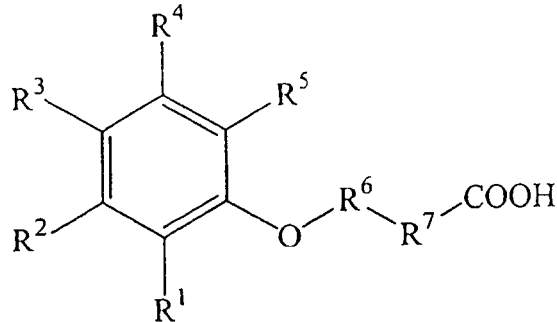
*AUC = AUC total (0 \rightarrow)

As patentes acima mencionadas, aplicações, métodos de teste, e publicações são incorporadas aqui como referênc

10 Levando em consideração a descrição acima detalhada muitas variações da invenção presente serão sugeridas por aqueles treinados na técnica. Todas as tais variações óbvias estão dentro da abrangência inteiramente planejada
15 das reivindicações anexas.

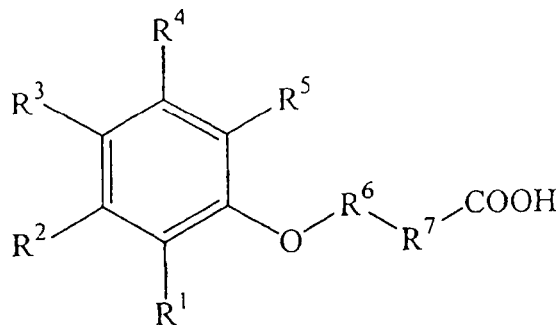
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, sendo que R^1 , R^2 e R^4 são independentemente H, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ou $-\text{NO}_2$;
 5 R^3 é H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ou $-\text{NO}_2$; R^5 é H, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, , alquenila de C_2 - C_{12} , ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$; R^6 é um alquilenos de C_1 - C_{12} linear; R^7 é uma ligação; R^8 é alquila de C_1 - C_4 , ou $-\text{NH}_2$; R^{14} e R^{15} são independentemente H ou alquila de C_1 - C_{10} e R^{18} é alquila de C_1 - C_6 , $-\text{OH}$ ou $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
 10 com a condição que quando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são H, então R^6 não é um alquilenos de C_1 - C_6 , C_9 ou C_{10} ; quando R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são H e R^5 é $-\text{OH}$, então R^6 não é um alquilenos de C_1 - C_3 ; e quando qualquer uma de R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 não é H e R^5 é $-\text{OH}$, então R^6 não é um alquilenos de C_1 - C_4 .

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de

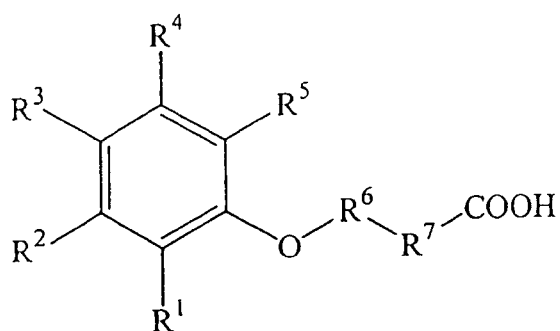


Composto #	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7
5	H	H	H	H	OH	$(\text{CH}_2)_5$	ligação
6	H	H	H	H	OH	$(\text{CH}_2)_6$	ligação
7	H	H	H	H	OH	$(\text{CH}_2)_7$	ligação
8	H	H	H	H	OH	$(\text{CH}_2)_9$	ligação
9	H	H	H	H	$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_3$	ligação

Composto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	ligação
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	ligação
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	ligação
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	ligação
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	ligação
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	ligação
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	ligação
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	ligação
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	ligação
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	ligação
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
34	H	H	H	H	C(O)NHCH (CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	ligação
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
62	H	H	C(O) CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
63	H	H	C(O)CH 2CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
64	H	C(O) CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	ligação
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	ligação

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender: (A) um agente biologicamente ativo selecionado de insulina, interferon, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, calcitonina, hormônio paratiróideo, daptomicina e hormônios de crescimento humano; e (B) um composto tendo a fórmula



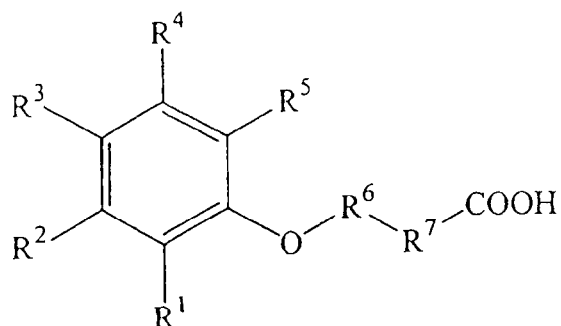
Com- posto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
3	H	H	H	H	OH	CH ₂	ligação
4	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₃	ligação
5	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₅	ligação
6	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₆	ligação
7	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₇	ligação
8	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₉	ligação
9	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₃	ligação
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	ligação
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
13	H	H	H	H	H	CH ₂	ligação
14	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃	ligação
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	ligação
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	ligação
17	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₁₀	ligação
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	ligação
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	ligação
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	ligação
22	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	ligação
23	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	ligação
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	ligação
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	ligação
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	ligação
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	ligação
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
34	H	H	H	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	ligação
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
38	H	H	H	OH	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
39	H	H	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
44	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₉	ligação
45	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₅	ligação

Com- posto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
46	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₃	ligação
47	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
48	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₉	ligação
49	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₅	ligação
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₉	ligação
55	H	H	OCH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
56	H	OCH ₃	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
57	H	H	OH	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	ligação
58	H	H	CH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação
60	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₅	ligação
61	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₇	ligação
62	H	H	C(O)CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
63	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
64	H	C(O)C H ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
68	H	Cl	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
69	H	OCH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação
71	H	H	F	H	F	(CH ₂) ₇	ligação
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	ligação
73	H	H	H	H	Cl	(CH ₂) ₇	ligação
74	H	NO ₂	H	H	OH	(CH ₂) ₇	ligação
75	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₄	ligação
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	ligação
77	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₇	ligação

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o agente biologicamente ativo ser calcitonina.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o composto ter a fórmula



Composto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	ligação

ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

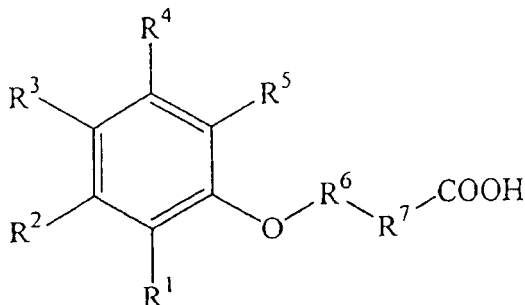
6. Forma de unidade de dosagem, caracterizada pelo fato de compreender: (A) uma composição da reivindicação 3; e qualquer uma de (B) (a) um excipiente, (b) um diluente, (c) um desintegrador, (d) um lubrificante, (e) um plastificante, (f) um corante e (g) um veículo de dosagem.

7. Forma de unidade de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de o agente ativo ser calcitonina.

8. Forma de unidade de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de a forma de unidade de dosagem compreender um comprimido, uma cápsula, um pó, ou um líquido.

9. Método para preparar uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender misturar: (A) um agente biologicamente ativo selecionado de insulina, interferon, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular; (B) um composto de agente de liberação, conforme reivindicado na reivindicação 2; e (C) opcionalmente, um veículo de dosagem.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo



consistindo de:

Composto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação

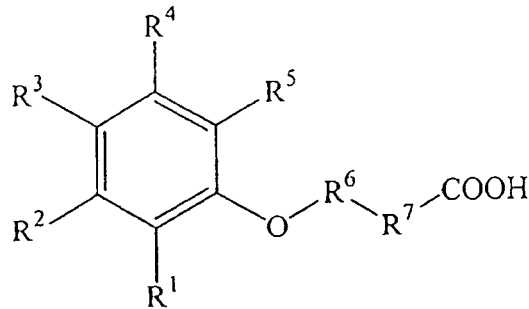
e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de compreender:

(A) um agente biologicamente ativo selecionado de insulina, interferon, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular; e

(B) um composto selecionado do grupo consistindo de

5



Composto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

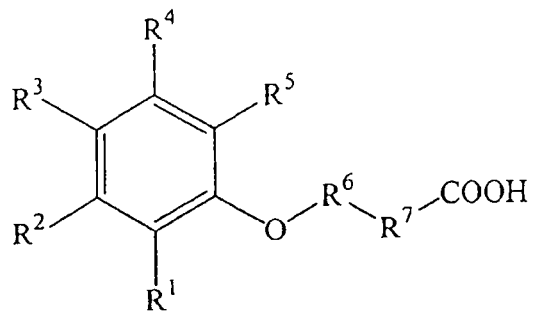
12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de o agente biologicamente ativo ser calcitonina.

13. Forma de unidade de dosagem, caracterizada pelo fato de compreender: (A) uma composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 11-12; e qualquer uma de (B) (a) um excipiente, (b) um diluente, (c) um desintegrador, (d) um lubrificante, (e) um plastificante, (f) um corante e (g) um veículo de dosagem.

14. Forma de unidade de dosagem, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de a forma de unidade de dosagem ser de um comprimido, uma cápsula, um pó, ou um líquido.

15. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de compreender misturar: (A) um agente biologicamente ativo selecionado de insulina, interferon, heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular; (B) um composto selecionado do grupo consistindo de

25



Composto #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	ligação

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo; e
(C) opcionalmente, um veículo de dosagem.

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

- 5 Provêm-se compostos de ácido fenoxicarboxílico e composições para a liberação de agentes ativos. Provêm-se também métodos de administração e preparação.