

(11) Número de Publicação: **PT 1812417 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 311/60 (2007.10) **C07D 311/78** (2007.10)

C07D 311/80 (2007.10) **C07D 493/04** (2007.10)

A61K 31/352 (2007.10) **A61K 31/35** (2007.10)

A61P 5/28 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2005.11.17**

(30) Prioridade(s): **2004.11.18 US 628987 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.08.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.10.29**
238/2008

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30 2340 BEERSE **BE**

(72) Inventor(es):

NARESHKUMAR F. JAIN **US**
JIAYI XU **US**
ZHIHUA SUI **US**

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE 2H-CROMENO COMO MODULADORES SELECTIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÉNIO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"NOVOS DERIVADOS DE 2H-CROMENO COMO MODULADORES SELECTIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÉNIO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de 2H-cromeno, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização para preparar medicamentos úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios e doenças mediadas por um receptor de estrogénio, tais como ondas de calor, secura vaginal, osteopenia, osteoporose, hiperlipidemia, perda de função cognitiva, doenças cerebrais degenerativas, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cancros e hiperplasia, sensíveis a hormonas (em tecidos, incluindo mama, endométrio e colo do útero nas mulheres e próstata nos homens), endometriose, fibromas uterinos, osteoartrite; e como agentes contraceptivos sozinhos ou em associação com um progestogénio ou antagonista de progestogénio. Os compostos da invenção são moduladores selectivos do receptor de estrogénio.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os estrogénios são um grupo de hormonas femininas essenciais para o processo reprodutivo e para o desenvolvimento do útero, seios e outras alterações físicas associadas à puberdade. Os estrogénios têm um efeito em vários tecidos em todo o corpo da mulher, não só nos envolvidos no processo

reprodutivo, tais como o útero, seios e órgãos genitais externos, mas também em tecidos do sistema nervoso central, ossos, fígado, pele e aparelho urinário. Os ovários produzem a maioria dos estrogénios presentes no corpo da mulher.

A menopausa é definida como uma cessação permanente das menstruações devido à perda da função folicular ovárica e à paragem, quase total, da produção de estrogénio. A transição de meia-idade da menopausa caracteriza-se por uma diminuição no estrogénio que provoca sintomas a curto prazo e a longo prazo nos sistemas vasomotor, urogenital, cardiovascular, esquelético e nervoso central, tais como ondas de calor, atrofia urogenital, maior risco de doença cardiovascular, osteoporose, redução cognitiva e psicológica, incluindo um maior risco de distúrbios cognitivos e doença de Alzheimer (AD).

Setenta e cinco por cento de todas as mulheres sentiram algum episódio de sintomas vasomotores associado ao aparecimento da menopausa, tais como sudção corporal e ondas de calor. Estas queixas podem começar vários anos antes da menopausa e, nalgumas mulheres, podem continuar durante mais de 10 anos de um modo relativamente constante ou como ataques súbitos sem uma causa originadora definível.

Os sintomas urogenitais associados ao aparecimento da menopausa, envolvendo a vagina, incluem uma sensação de secura, ardor, prurido, dor durante a relação sexual, sangramento superficial e corrimento, juntamente com atrofia, estenose. Os sintomas que envolvem o aparelho urinário incluem uma sensação de ardor durante a micção, vontade frequente, infecções recorrentes do aparelho urinário e incontinência urinária. Estes sintomas foram descritos em até 50% de todas as mulheres

próximas da menopausa e são mais frequentes alguns anos após a menopausa. Se não forem tratados, os problemas podem tornar-se permanentes.

O ataque cardíaco e o acidente vascular cerebral são as causas principais de morbidade e mortalidade entre as mulheres de terceira idade. A morbidade feminina destas doenças aumenta rapidamente após a menopausa. As mulheres que sofram de menopausa prematura estão em maior risco coronário do que as mulheres menstruadas de idade semelhante. A presença de estrogénio no soro tem um efeito positivo nos lípidos do soro. A hormona promove a vasodilatação de vasos sanguíneos e intensifica a formação de novos vasos sanguíneos. Assim, a diminuição dos níveis de estrogénio no soro em mulheres pós-menopáusicas resulta em efeitos cardiovasculares adversos. Além disso, é teorizado que as diferenças na capacidade de coagulação podem contribuir para a diferença observada na ocorrência de doença cardíaca antes e após a menopausa.

O esqueleto está sob um processo contínuo de degeneração e regeneração óssea numa interacção cuidadosamente regulada entre as células ósseas. Estas células são afectadas directamente pelo estrogénio. A deficiência de estrogénio resulta numa perda de estrutura óssea e diminuição da resistência do osso. A perda rápida de massa óssea durante o ano imediatamente a seguir à menopausa leva à osteoporose pós-menopáusica e a um maior risco de fractura.

A deficiência de estrogénio é, também, uma das causas das alterações degenerativas do sistema nervoso central e podem levar à doença de Alzheimer e declínio cognitivo. Resultados recentes sugerem uma associação entre estrogénio, menopausa e

cognição. Mais particularmente, foi descrito que a terapêutica de substituição de estrogénios e a utilização de estrogénios em mulheres pode prevenir o desenvolvimento de AD e melhorar a função cognitiva.

A terapêutica de substituição hormonal (HRT) - mais especificamente, a terapêutica de substituição de estrogénio (ERT) - é geralmente prescrita para lidar com os problemas clínicos associados à menopausa e, também, para ajudar a impedir a osteoporose e as complicações cardiovasculares primárias (tal como doença da artéria coronária) de um modo preventivo como de um modo terapêutico. Como tal, a HRT é considerada uma terapêutica clínica para prolongar o tempo de vida médio de mulheres pós-menopáusicas e proporcionar uma melhor qualidade de vida.

A ERT alivia eficazmente os sintomas climatéricos e os sintomas urogenitais e mostrou benefícios significativos na prevenção e tratamento de doença cardíaca em mulheres pós-menopáusicas. Relatórios clínicos mostraram que a ERT reduziu as taxas de ataque cardíaco e as taxas de mortalidade em populações que receberam ERT contra populações semelhantes que não receberam ERT. A ERT iniciada pouco depois da menopausa também pode ajudar a manter a massa óssea durante vários anos. Investigações controladas mostraram que o tratamento com ERT tem um efeito positivo, até mesmo em mulheres mais idosas até 75 anos de idade.

No entanto, existe um grande número de efeitos indesejáveis associados à ERT que reduzem a adesão à terapêutica pelo doente. O tromboembolismo venoso, doença da vesícula biliar, reaparecimento de menstruações, mastodinia e um possível risco

acrescido para desenvolver cancro uterino e/ou da mama são os riscos associados à ERT. Até 30% das mulheres que foram prescritas com ERT não aviam a receita médica e a taxa de descontinuação é entre 38% e 70%, sendo as preocupações com a segurança e os efeitos adversos (meteorismo e hemorragias per-terapêuticas) as razões mais importantes para a descontinuação.

Uma nova classe de agentes farmacológicos conhecidos como Moduladores Selectivos do Receptor de Estrogénio ou SERM foi concebida e desenvolvida como alternativa à HRT. O raloxifeno, um SERM de benzotiofeno não esteróide é comercializado nos EUA e na Europa para a prevenção e tratamento de osteoporose sob a denominação comercial Evista®. Foi demonstrado que o raloxifeno reduz a perda óssea e previne a fractura sem estimular adversamente o tecido do endométrio e da mama, embora o raloxifeno seja um pouco menos eficaz do que a ERT para proteger contra a perda óssea. O raloxifeno é único e difere significativamente da ERT pelo facto de não estimular o endométrio e ter o potencial de prevenir o cancro da mama. O raloxifeno também demonstrou efeitos agonistas de estrogénio benéficos nos factores de risco cardiovascular, mais especificamente através de uma diminuição rápida e sustentada dos níveis de colesterol total e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade em doentes tratados com raloxifeno. Além disso, foi demonstrado que o raloxifeno reduz a concentração de homocisteína no plasma, um factor de risco independente para a aterosclerose e doença tromboembólica.

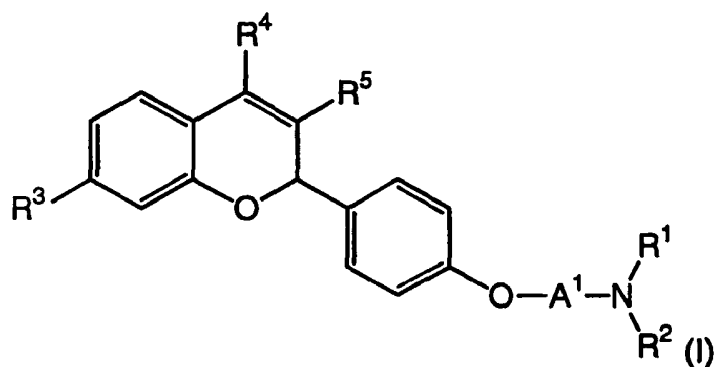
No entanto, foi referido que o raloxifeno exacerba os sintomas associados à menopausa, tais como ondas de calor e secura vaginal e não melhora a função cognitiva em doentes de

terceira idade. Os doentes que tomam raloxifeno têm taxas mais elevadas de ondas de calor em comparação com os utilizadores de placebo ou ERT e mais câibras nas pernas do que os utilizadores de placebo, embora as mulheres que tomam ERT tenham uma maior incidência de sangramento vaginal e desconforto na mama do que os utilizadores de raloxifeno ou placebo.

Até à data, nem o raloxifeno nem qualquer um dos outros compostos SERM correntemente disponíveis mostraram ter a capacidade de proporcionar todos os benefícios da ERT correntemente disponível, tais como controlar a síndrome pós-menopáusica e prevenir a AD, sem provocar efeitos secundários adversos, tais como risco acrescido de cancros do endométrio e da mama e sangramento. Assim, existe uma necessidade para compostos que sejam moduladores selectivos do receptor de estrogénio e que proporcionem todos os benefícios da ERT lidando, ao mesmo tempo, com os distúrbios ou patologias vasomotoras, urogenitais e cognitivas associados à diminuição do estrogénio sistémico associada à menopausa.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I)



em que

R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} ;

alternativamente, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros seleccionado do grupo consistindo de heteroarilo e heterocicloalquilo; em que o grupo heteroarilo ou heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , carboxilo, amino, alquil C_{1-4} amino, di(alquil C_{1-4})amino, nitro ou ciano;

A^1 é -alquil C_{1-4} -;

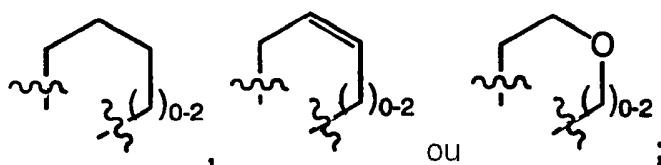
R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , -O-Si(CH $_3$) $_3$ e -O-Si(t-butil)(CH $_3$) $_2$;

R^4 é seleccionado do grupo consistindo de alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -OH, -alquil C_{1-4} -O-Si(CH $_3$) $_3$, -O-Si(t-butil)(CH $_3$) $_2$, cicloalquilo C_{5-7} e cicloalcenilo C_{5-7} ;

R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -OH, -alquil C_{1-4} -O-Si(CH $_3$) $_3$, -O-Si(t-butil)(CH $_3$) $_2$ e -CH $_2$ -O-CH $_2$ CH $_2$ -Si(CH $_3$) $_3$;

alternativamente, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel

seleccionada de



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ilustrativa da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e qualquer dos compostos descritos acima. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica preparada por mistura de qualquer dos compostos descritos acima e um veículo farmaceuticamente aceitável. A ilustrar a invenção está um processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo misturar qualquer um dos compostos descritos acima e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A exemplificar a invenção está a utilização do composto de fórmula (I) na preparação de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por um ou mais receptores de estrogénio num indivíduo necessitado daquele, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas descritos acima.

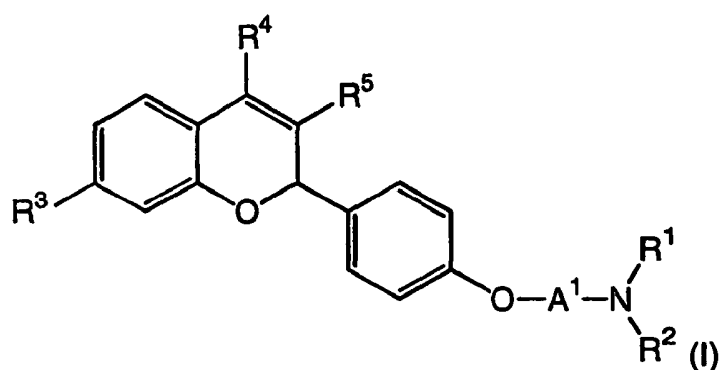
A ilustrar a invenção está a utilização do composto de fórmula (I) na preparação de um medicamento para contracepção, compreendendo a administração a um indivíduo necessitado daquele de uma co-terapêutica com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) com um progestogénio ou antagonista de progestogénio.

Outro exemplo da invenção é a utilização de qualquer dos compostos aqui descritos na preparação de um medicamento para tratar: (a) ondas de calor, (b) secura vaginal, (c) osteopenia, (d) osteoporose, (e) hiperlipidemia, (f) perda de função cognitiva, (g) um distúrbio cerebral degenerativo, (h) doença cardiovascular, (i) doença cerebrovascular (j) cancro da mama,

(k) cancro do endométrio, (l) cancro do colo do útero, (m) cancro da próstata, (n) hiperplasia benigna da próstata, (o) endometriose, (p) fibromas uterinos, (q) osteoartrite e para (r) contracepção, num indivíduo necessitado daquele.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e A^1 são como aqui definidos. Os compostos da presente invenção são moduladores de um receptor de estrogénio, úteis para o tratamento e prevenção de distúrbios associados à depleção de estrogénio, incluindo, mas não se limitando a ondas de calor, secura vaginal, osteopenia, osteoporose, hiperlipidemia, perda de função cognitiva, doenças cerebrais degenerativas, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares); para o tratamento de cancros e hiperplasias sensíveis a hormonas (em tecidos, incluindo mama, endométrio e colo do útero nas mulheres e próstata nos homens); para o tratamento e prevenção de endometriose, fibromas uterinos e osteoartrite; e como agentes contraceptivos isolados ou em associação com um progestogénio ou antagonista de progestogénio.

Numa forma de realização da presente invenção, o receptor de estrogénio é o receptor α de estrogénio. Noutra forma de realização da presente invenção, o receptor de estrogénio é o receptor β de estrogénio.

Numa forma de realização da presente invenção, R^1 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-2} . Noutra forma de realização da presente invenção, R^1 é alquilo C_{1-2} . De um modo preferido, R^1 é metilo.

Numa forma de realização da presente invenção, R^2 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-2} . Noutra forma de realização da presente invenção, R^2 é alquilo C_{1-2} . De um modo preferido, R^2 é metilo.

Numa forma de realização da presente invenção, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo heteroarilo de 5 a 7 membros ou um heterocicloalquilo saturado de 5 a 7 membros. Noutra forma de realização da presente invenção, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual a estão ligados para formar um grupo heterocicloalquilo saturado de 5 a 7 membros. De um modo preferido, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo seleccionado de piperidinilo ou azepinilo.

Numa forma de realização da presente invenção, R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo, alcoxilo C_{1-2} e $-O-Si(t\text{-butil})(CH_3)_2$. Noutra forma de realização da presente invenção, R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo e alcoxilo C_{1-2} . Ainda noutra forma de realização da presente

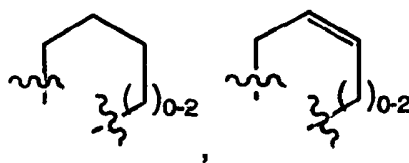
invenção, R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo e $-O-Si(t\text{-butil})(CH_3)_2$. De um modo preferido, R^3 é hidroxilo.

Numa forma de realização da presente invenção, A^1 é $-\text{alquil}C_{1-4}-$. Noutra forma de realização da presente invenção, A^1 é $-\text{alquil}C_{1-3}-$. De um modo preferido, A^1 é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

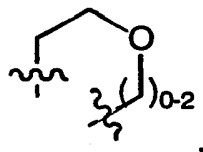
Numa forma de realização da presente invenção, R^4 é seleccionado do grupo consistindo de $-\text{alquilo}C_{1-4}$, $-\text{alquil}C_{1-4}-\text{OH}$, $\text{cicloalquilo}C_{5-7}$ e $\text{cicloalcenilo}C_{5-7}$. Noutra forma de realização da presente invenção, R^4 é seleccionado do grupo consistindo de $-\text{alquilo}C_{1-2}$, $-\text{alquil}C_{1-2}-\text{OH}$ e $\text{cicloalquilo}C_{5-6}$. De um modo preferido, R^4 é seleccionado do grupo consistindo de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ e ciclopentilo .

Numa forma de realização da presente invenção, R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, $-\text{alquilo}C_{1-4}$, $-\text{alquil}C_{1-4}-\text{OH}$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Noutra forma de realização da presente invenção, R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, $-\text{alquil}C_{1-2}-\text{OH}$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. De um modo preferido, R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

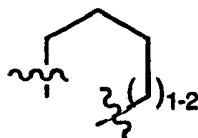
Numa forma de realização da presente invenção, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



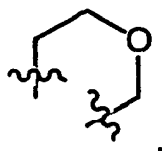
ou



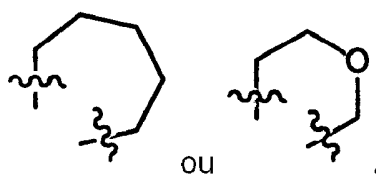
Noutra forma de realização da presente invenção, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



ou



De um modo preferido, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionada de

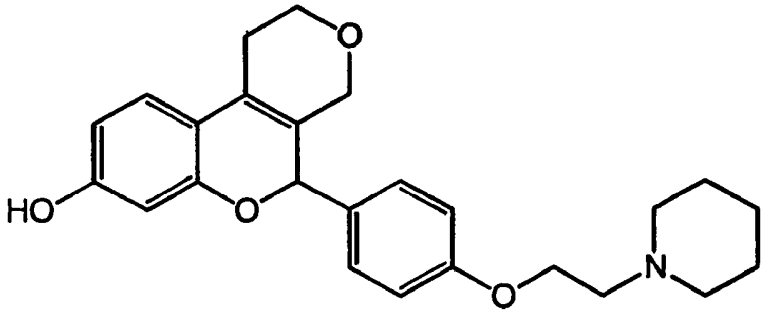
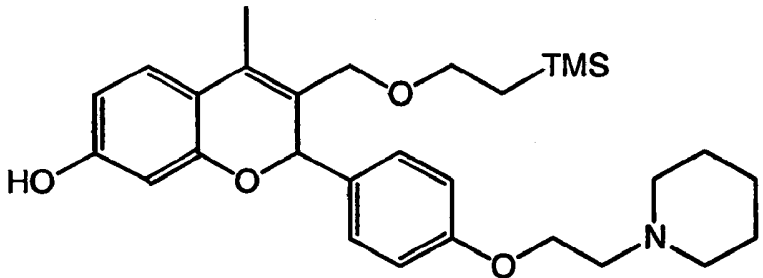


Outras formas de realização da presente invenção incluem aquelas em que os substituintes seleccionados para uma ou mais das variáveis aqui definidas (*i. e.* R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e A^1) são

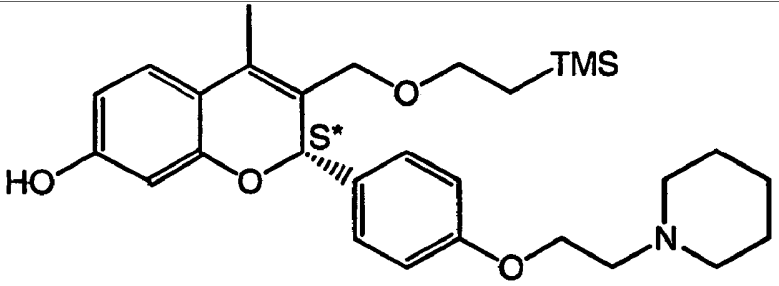
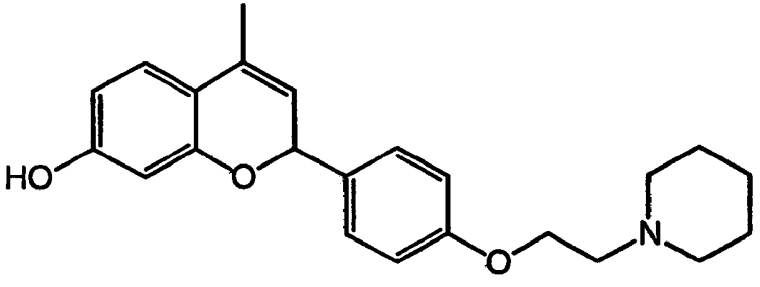
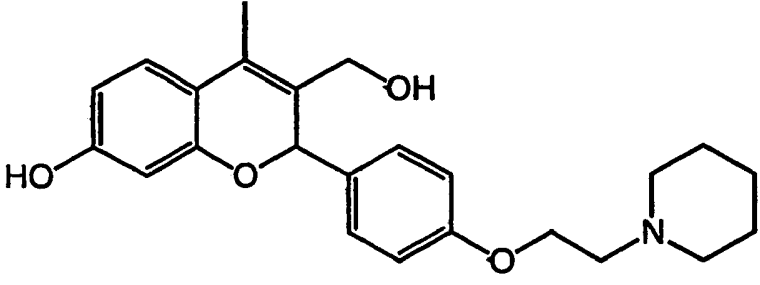
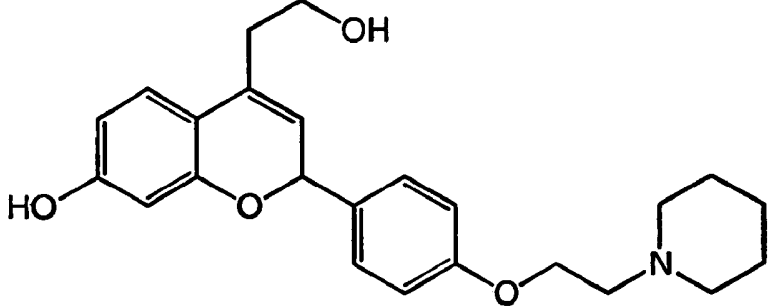
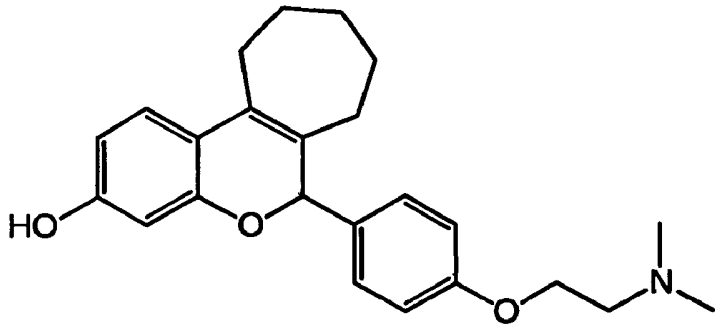
independentemente seleccionados de modo a ser qualquer substituinte individual ou qualquer subconjunto de substituintes seleccionados da lista completa como aqui definida. Outra forma de realização da presente invenção, são os compostos seleccionados daqueles listados no Quadro 1, abaixo.

Os compostos representativos da presente invenção são como listados no Quadro 1 abaixo. A menos que assinalado de outro modo, os compostos foram preparados como misturas de configurações estereoquímicas (quando aplicável). Nos casos em que está presente um centro estereogénico, as designações S* e R* destinam-se a indicar que não foi determinada a configuração estereoquímica exacta do centro.

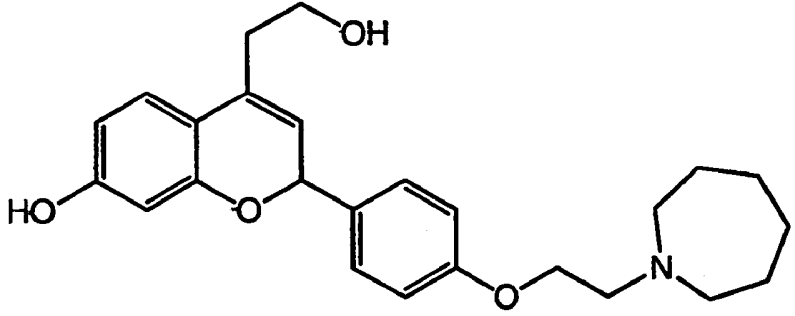
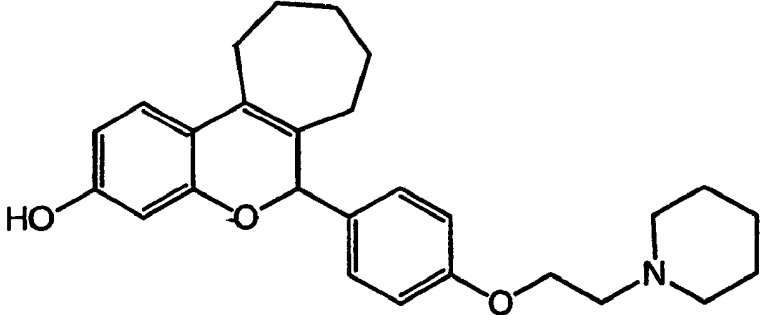
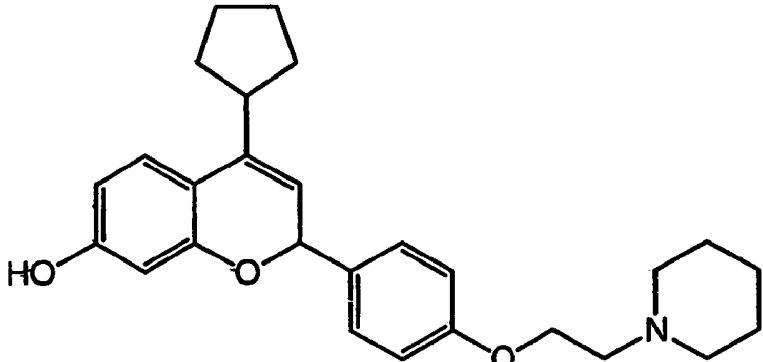
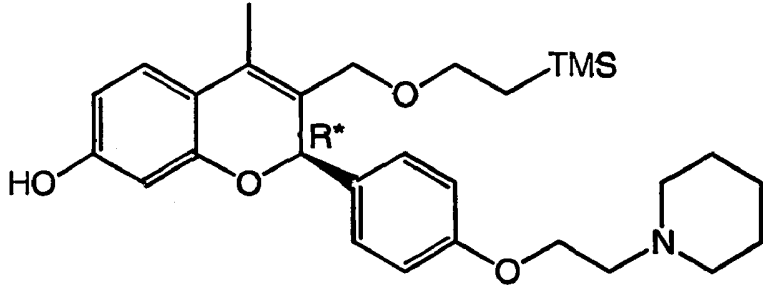
Quadro 1

Nº ID	Estrutura
1	
2	

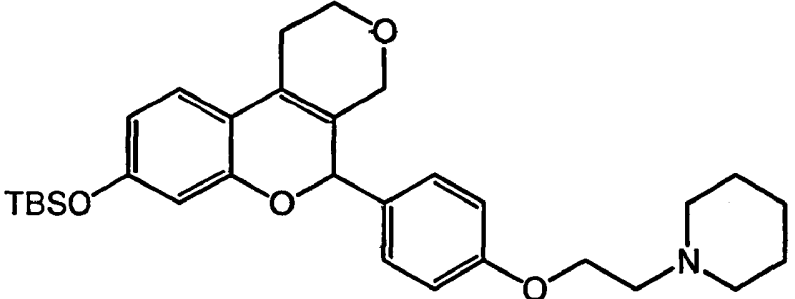
(continuação)

Nº ID	Estrutura
3	 <chem>CC1=C(C2=CC(=CC=C2O)OC1C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OCCN5CCCCC5)C(C)C</chem>
4	 <chem>CC1=C(C2=CC(=CC=C2O)OC1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCCC4)C(C)C</chem>
5	 <chem>CC1=C(C2=CC(=CC=C2O)OC1C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OCCN5CCCCC5)C(C)C</chem>
6	 <chem>CC1=C(C2=CC(=CC=C2O)OC1C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OCCN5CCCCC5)C(C)C</chem>
7	 <chem>CC1=C(C2=CC(=CC=C2O)OC1C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OCCN(C)C)C(C)C</chem>

(continuação)

Nº ID	Estrutura
8	
9	
10	
11	

(continuação)

Nº ID	Estrutura
12	

Como aqui utilizado, o termo “doença cerebral degenerativa” deverá incluir distúrbio cognitivo, demência, independentemente da causa subjacente, doença de Alzheimer e semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo “doença cardiovascular” deverá incluir níveis elevados de lípidos no sangue, arteriosclerose coronária, doença coronária e semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo **“doença cerebrovascular”** deverá incluir irrigação sanguínea cerebral regional anormal, lesão cerebral isquêmica e semelhantes.

Como aqui utilizado, o termo **“antagonista de progestogênio”** deverá incluir mifepristona (RU-486), J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), ORG-31710 (Organon), ORG-33628 (Organon), ORG-31806 (Organon), onapristone (ZK98299) e PRA248 (Wyeth). Além disso, como aqui utilizados, os termos **“progestina”** e **“progesterona”** são utilizados alternadamente.

Os moduladores do receptor de estrogénio são úteis no tratamento e/ou prevenção de distúrbios e doenças mediadas por um ou mais receptor(es) de estrogénio, incluindo mas não se limitando a, ondas de calor, secura vaginal, osteopenia, osteoporose, hiperlipidemia, perda de função cognitiva, doenças cerebrais degenerativas, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares, cancros sensíveis a hormonas, hiperplasia (em tecidos incluindo mama, endométrio e colo do útero nas mulheres e próstata nos homens), endometriose, fibromas uterinos e osteoartrite. Os moduladores do receptor de estrogénio são ainda úteis como agentes contraceptivos sozinhos ou em associação com um progestogénio ou antagonista de progestogénio. De um modo preferido, os distúrbios e/ou doença mediados por, pelo menos, um receptor de estrogénio são seleccionados do grupo consistindo de osteoporose, ondas de calor, secura vaginal, cancro da mama e endometriose

Como aqui utilizado, **"halogéneo"** deverá significar cloro, bromo, flúor e iodo.

Como aqui utilizado, o termo **"alquilo"**, utilizado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias lineares e ramificadas. Por exemplo, os radicais alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo e semelhantes. De modo semelhante, o termo **"alquiloC₁₋₄"**, utilizado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias lineares e ramificadas contendo 4 átomos de carbono. Por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, **"alcóxilo"**, utilizado sozinho ou como parte de um grupo

substituente, deverá denotar um radical de oxigénio de éter dos grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada acima. Por exemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo, n-hexiloxilo e semelhantes. De modo semelhante, o termo **"alcoxiloC₁₋₄"**, utilizado sozinho ou como parte de um grupo substituente, deverá denotar um radical de oxigénio de éter dos grupos alquiloC₁₋₄ de cadeia linear ou ramificada acima. Por exemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, o termo **"cicloalquiloC₅₋₇"** deverá denotar qualquer estrutura de anel carbocíclico saturado de cinco a sete membros. Os exemplos adequados incluem, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo. De modo semelhante, a menos que assinalado de outro modo, o termo **"cicloalceniloC₅₋₇"** deverá denotar qualquer estrutura de anel carbocíclico parcialmente insaturado de cinco até sete membros, em que a estrutura de anel contém, pelo menos, uma ligação dupla, de um modo preferido, uma ligação dupla. Os exemplos adequados incluem, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, o termo **"parcialmente insaturado"** quando se refere a uma estrutura de anel deverá significar qualquer estrutura de anel estável que possua, pelo menos, uma ligação insaturada. Os exemplos adequados, mas não se limitam a ciclo-hexenilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, **"heteroarilo"** deverá denotar qualquer estrutura de anel monocíclico aromático de cinco a sete membros contendo, pelo

menos, um heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de O, N e S, opcionalmente contendo um a três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados do grupo consistindo de O, N e S; ou uma estrutura de anel bicíclico aromático de nove a dez membros contendo, pelo menos, um heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de O, N e S, opcionalmente contendo um a quatro heteroátomos adicionais independentemente seleccionados do grupo consistindo de O, N e S. O grupo heteroarilo pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel de modo a que o resultado seja uma estrutura estável.

Os exemplos de grupos heteroarilo adequados incluem, mas não se limitam a pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínio, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purínio, quinolizínio, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo e semelhantes. Os grupos heteroarilo preferidos incluem pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, o termo **"heterocicloalquilo"** deverá denotar qualquer estrutura de anel monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado de cinco a sete membros contendo, pelo menos, um heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de O, N e S, opcionalmente contendo um a três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados do grupo consistindo de O, N e S; ou um sistema de anéis bicíclico parcialmente insaturado ou parcialmente aromático de nove a dez membros contendo, pelo menos, um

heteroátomo seleccionado do grupo consistindo de O, N e S, opcionalmente contendo um até quatro heteroátomos adicionais independentemente seleccionados do grupo consistindo de O, N e S. O grupo heterocicloalquilo pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel, de modo a que o resultado seja uma estrutura estável. Exemplos de grupos heterocicloalquilo adequados incluem, mas não se limitam a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-di-hidrobenzofurilo e semelhantes. Os grupos heterocicloalquilo preferidos incluem piperidinilo, morfolinilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a notação “*” deverá denotar a presença de um centro estereogénico.

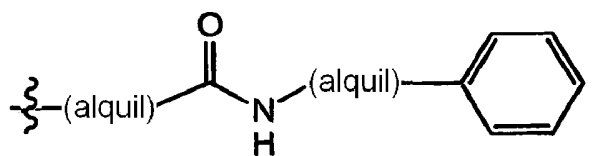
Quando um grupo particular está “substituído” (e. g., arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), esse grupo pode ter um ou mais substituintes, de um modo preferido, desde um a cinco substituintes, de um modo mais preferido, desde um a três substituintes, de um modo muito preferido, desde um a dois substituintes, independentemente seleccionados da lista de substituintes.

No que se refere aos substituintes, o termo “**independentemente**” significa que quando é possível mais do que um de tais substituintes, esses substituintes podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

A fim de proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas aqui dadas não são qualificadas com o termo **“cerca”**. Entender-se-á que quer o termo “cerca” seja explicitamente utilizado ou não, cada das quantidades aqui indicadas pretende referir o valor efectivamente indicado, e pretende também referir a aproximação desse valor indicado que poderia ser razoavelmente deduzida com base no conhecimento corrente na técnica, incluindo aproximações devido às condições experimentais e/ou de medição para esse valor indicado.

Como aqui utilizado, a menos que assinalado de outro modo, o termo **“grupo de saída”** deverá significar um átomo ou grupo com ou sem carga que sai durante uma reacção de substituição. Os exemplos adequados incluem, mas não se limitam a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato e semelhantes.

Na nomenclatura padrão utilizada ao longo desta descrição, a parte terminal da cadeia lateral designada é descrita em primeiro lugar, seguida da funcionalidade adjacente na direcção do ponto de ligação. Assim, por exemplo, um substituinte “fenilalquilamino-carbonil-alquilo” refere-se a um grupo da fórmula



As abreviaturas utilizadas na descrição, em particular, nos Esquemas e Exemplos são como se segue:

DCM	= Diclorometano
DEAD	= Azodicarboxilato de dietilo
Dibal-H ou DIBAL-H	= Hidreto de diisobutil-alumínio
DMF	= N,N-Dimetilformamida
DTT	= Ditiotreitól
ERT	= Terapêutica de substituição de estrogénio
Catalisador de Grubb	= Dicloreto de bis(triciclohexilfosfina)benzilideno-ruténio(IV)
HEPES	= Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperizina-etanossulfónico
HPLC	= Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HRT	= Terapêutica de substituição hormonal
DA	= Diisopropilamida de lítio
LHMDS ou LiHMDS	= Hexametildissilazinamida de lítio
MOM	= Metoximetilo
MOM-Br	= Brometo de metoximetilo

MOM-Cl	= Cloreto de metoximetilo
Pd-C ou Pd/C	= Catalisador de paládio sobre carvão
SEM	= 2-(Trimetilsilil)etoximetilo
SEM-Cl	= Cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TBAF	= Fluoreto de tetra(n-butil)amónio
TBS	= <i>Terc</i> -butil-dimetil-sililo
TBSCl	= Cloreto de <i>terc</i> -butil-dimetil-sililo
TEA ou Et ₃ N	= Trietilamina
TFA	= Ácido trifluoroacético
THF	= Tetra-hidrofurano
TMS	= Trimetilsililo
TMSCl	= Cloreto de trimetilsililo

O termo “**submetido**” como aqui utilizado, refere-se a um animal, de um modo preferido, um mamífero, de um modo muito preferido, um humano que foi objecto de tratamento, observação ou experiência.

O termo **"quantidade terapeuticamente eficaz"** como aqui utilizado significa aquela quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que desencadeia a resposta biológica ou clínica num sistema tecidular, animal ou humano que está ser procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico, a qual inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

Como aqui utilizado, o termo **"composição"** destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directa ou indirectamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Nos casos em que os compostos de acordo com esta invenção têm, pelo menos, um centro quiral, podem, de um modo adequado, existir como enantiómeros. Nos casos em que os compostos possuem dois ou mais centros quirais, podem ainda existir como diastereómeros. Entender-se-á que todos esses isómeros e suas misturas estão abrangidos pelo âmbito da presente invenção. Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos podem existir como polimorfos e como tal destinam-se a estar incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (*i. e.*, hidratos) ou solventes orgânicos comuns e tais solvatos destinam-se, também, a estarem abrangidos pelo âmbito desta invenção.

Um especialista na técnica reconhecerá que quando um passo reaccional da presente invenção pode ser realizado uma variedade de solventes ou sistemas solventes, o referido passo reaccional também pode ser realizado numa mistura dos solventes ou sistemas solventes adequados.

Nos casos em que os processos de preparação dos compostos de acordo com a invenção originam misturas de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais, tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racémica ou os enantiómeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus enantiómeros componentes por técnicas correntes, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente activo, tais como ácido (-)-dip-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguida de cristalização fraccionada e regeneração da base livre. Os compostos também podem ser resolvidos pela formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguida de separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando uma coluna de HPLC quiral.

Durante qualquer dos processos de preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reactivos em qualquer uma das moléculas em questão. Isto pode ser conseguido por meio de grupos de protecção convencionais, tais como os descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de protecção podem ser removidos numa etapa subsequente conveniente, utilizando métodos conhecidos da técnica.

A presente invenção inclui dentro do seu âmbito **pró-fármacos** dos compostos desta invenção. Duma maneira geral, esses pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertíveis *in vivo* no composto requerido.

Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo “administrar” deverá abranger o tratamento dos vários distúrbios descritos com os compostos especificamente divulgados ou com um composto que pode não estar especificamente divulgado, mas o qual se converte no composto especificado *in vivo* após administração ao doente. Os processos convencionais para a selecção e preparação de derivados pró-fármacos adequados são descritos, por exemplo, em “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para serem utilizados em medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se a “sais farmacêuticamente aceitáveis” não tóxicos. No entanto, outros sais podem ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os sais farmacêuticamente aceitáveis adequados dos compostos incluem os sais de adição de ácido os quais podem, por exemplo, ser preparados misturando uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacêuticamente aceitável, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico ou ácido fosfórico. Além disso, nos casos em que os compostos da invenção são portadores de uma unidade ácida, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis adequados podem incluir os sais de metais alcalinos, *e. g.*, sais de sódio ou potássio; os sais de metais alcalino-terrosos, *e. g.*, sais de cálcio ou magnésio; e os sais preparados com ligandos orgânicos adequados, *e. g.*, sais de amónio quaternário. Assim, os sais farmacêuticamente aceitáveis representativos incluem os seguintes:

acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina sal de amônio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

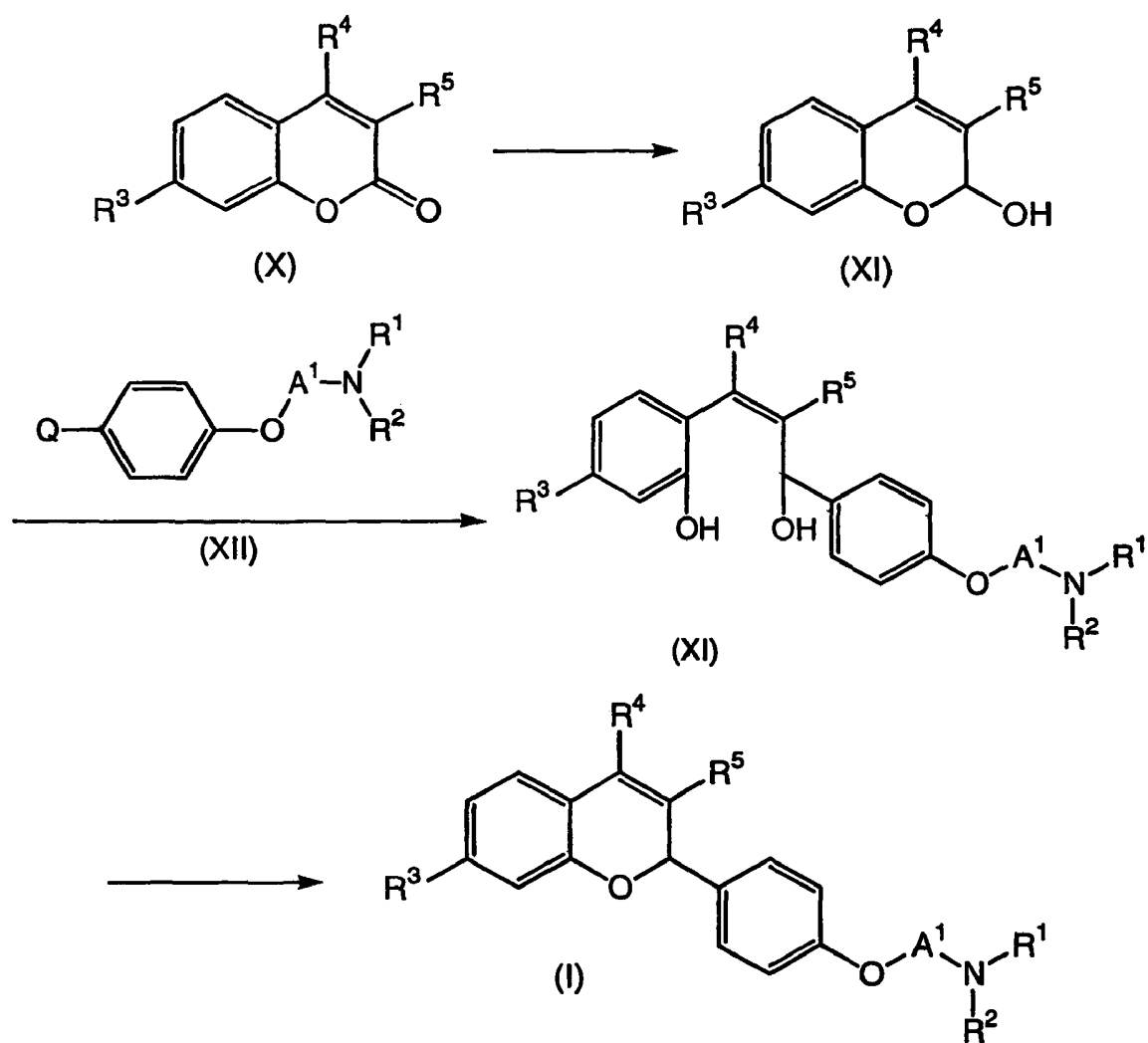
Os ácidos e bases representativos que podem ser utilizados na preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido gluco-heptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxo-glutárico,

ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilénico; e

bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H imidazole, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o processo delineado no Esquema 1.



Esquema 1

De um modo adequado, um composto de fórmula (X) adequadamente substituído é reduzido de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, fazendo reagir com Dibal-H num solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, THF e semelhantes, para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

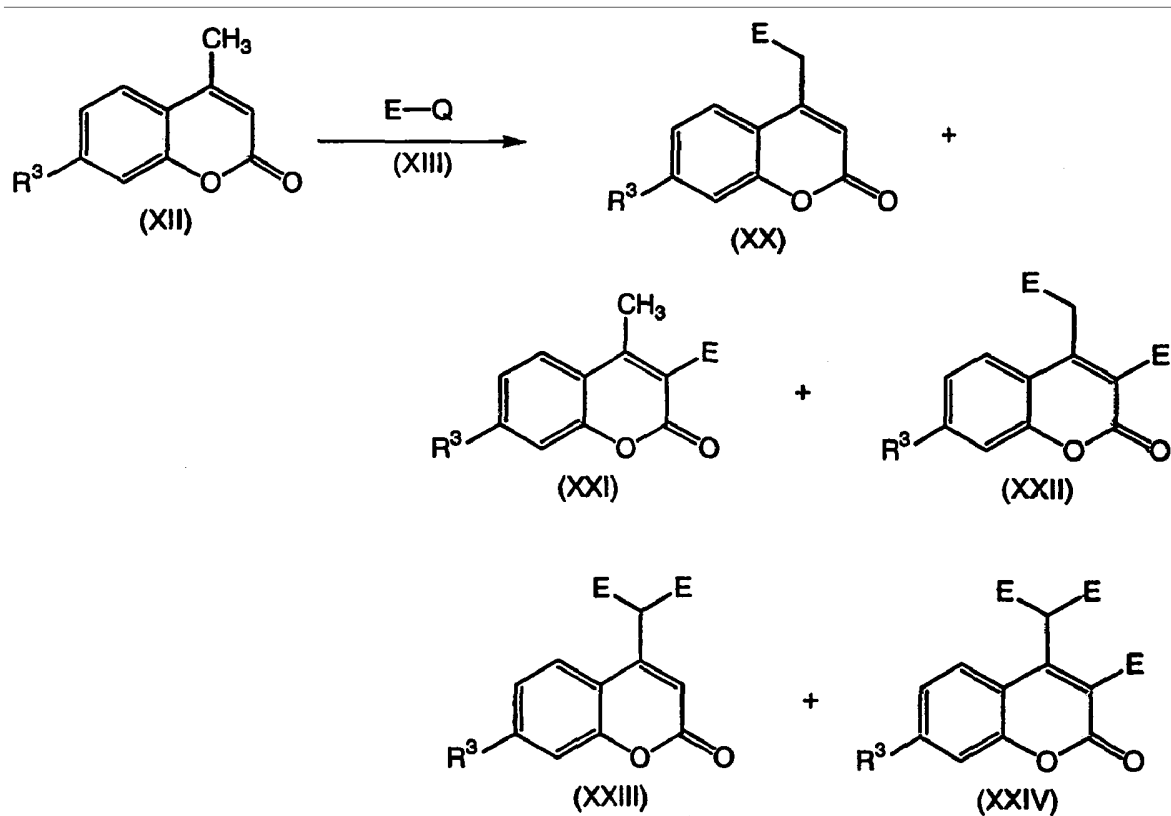
O composto de fórmula (XI) é feito reagir com um composto de fórmula (XII) adequadamente substituído, em que Q é Mg ou Li, um composto conhecido ou composto preparado por métodos

conhecidos, de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (XIII) correspondente.

O composto de fórmula (XIII) é feito reagir com $\text{BF}_3 \cdot \text{Eterato}$, HCl , H_2SO_4 e semelhantes, num solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, tolueno e semelhantes, a uma temperatura na gama de cerca de 0 °C até cerca da temperatura ambiente, para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

Os compostos de fórmula (X) são compostos conhecidos ou compostos que podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos. Os Esquemas 2-7 abaixo exemplificam processos de preparação de compostos de fórmula (X) representativos e intermediários da sua preparação. Um especialista na técnica reconhecerá que os compostos de fórmula (X) e intermediários da sua preparação que não são especificamente descritos nos Esquemas abaixo podem ser preparados de modo semelhante seleccionando e substituindo os materiais de partida adequadamente substituídos e/ou protegendo e desprotegendo grupos sensíveis à reacção (e. g. grupos alcóxido).

Como um exemplo, os intermediários de síntese de compostos de fórmula (X) podem ser preparados de acordo com o processo delineado no Esquema 2 abaixo.

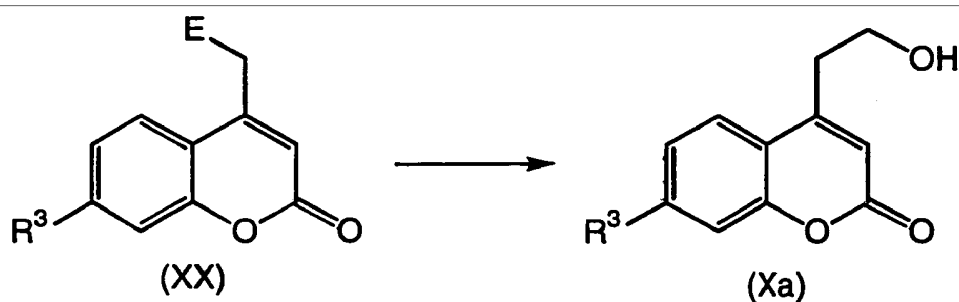


Esquema 2

De um modo adequado, um composto de fórmula (XII) adequadamente substituído, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, é feito reagir com uma base, tais como LDA, LiHMDS e semelhantes, e um composto de fórmula (XIII), em que E-Q é SEM-Cl, MOM-Cl, alil-Br, alcenil-Br, benzil-Br ou metil-I e semelhantes, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, de acordo com métodos conhecidos, para produzir uma mistura dos compostos de fórmula (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) e (XXIV) correspondentes. De um modo preferido, os compostos de fórmula (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) e (XXIV) são separados de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por cromatografia em coluna.

Um especialista na técnica reconhecerá que a proporção dos compostos de fórmula (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) e (XXIV) na mistura pode ser afectada controlando a temperatura da reacção e a quantidade ou equivalentes utilizados do composto de fórmula (XIII).

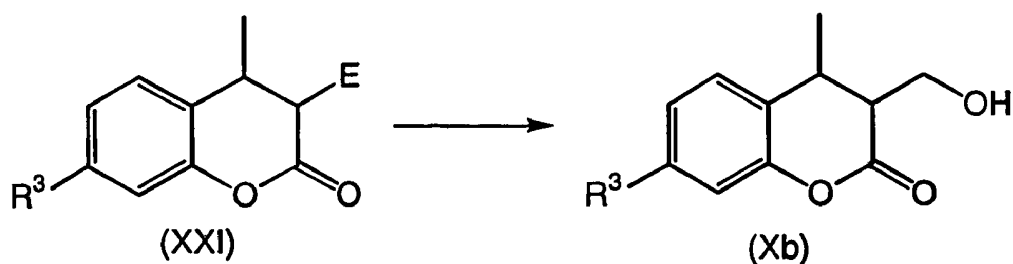
Os compostos de fórmula (X) em que R^3 é hidroxilo, R^6 é hidrogénio e R^4 é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ podem ser preparados a partir do composto de fórmula (XX) correspondente, de acordo com o processo delineado no Esquema 3, abaixo.



Esquema 3

De um modo adequado, um composto de fórmula (XX) adequadamente substituído, em que E é SEM ou MOM é feito reagir com BBr_3 , num solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, clorofórmio e semelhantes, a uma temperatura reduzida na gama de cerca de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ até cerca da temperatura ambiente, para produzir o composto de fórmula (Xa) correspondente.

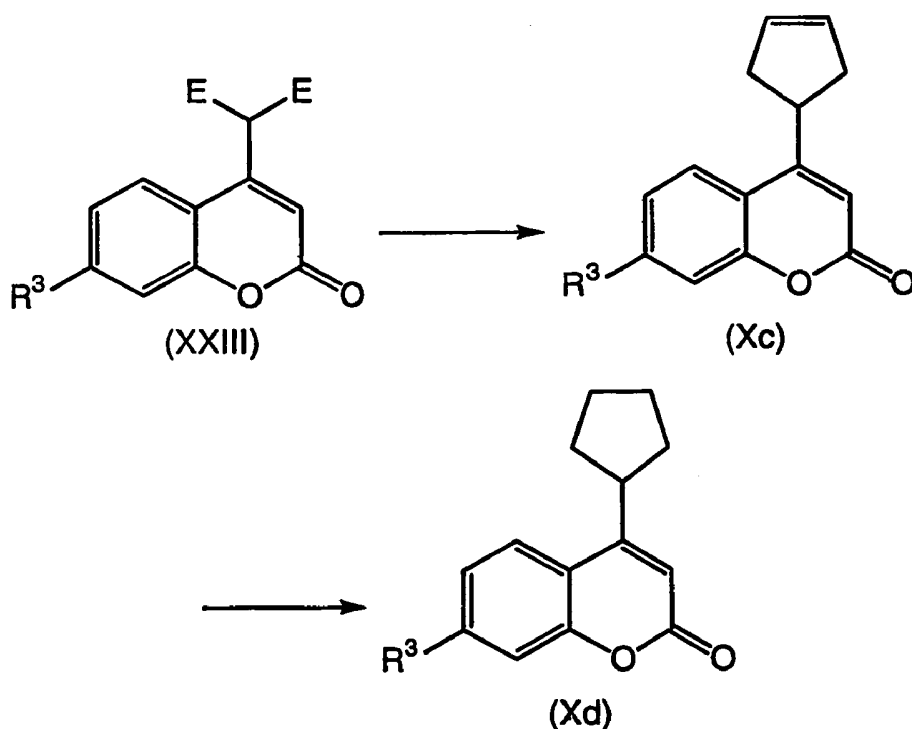
Os compostos de fórmula (X) em que R^3 é hidroxilo, R^4 é metilo e R^5 é $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{-O-TMS}$ podem ser preparados de acordo com o processo delineado no Esquema 4.



Esquema 4

De um modo adequado, um composto de fórmula (XXII) adequadamente substituído é feito reagir com em que E é SEM ou MOM é feito reagir com BBr_3 , num solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, clorofórmio e semelhantes, a uma temperatura reduzida na gama de cerca de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ até cerca da temperatura ambiente, para produzir o composto de fórmula (Xb) correspondente.

Os compostos de fórmula (X) em que R^4 é cicloalquilo C_{5-7} ou cicloalcenilo C_{5-7} podem ser preparados de acordo com o processo delineado no Esquema 5.



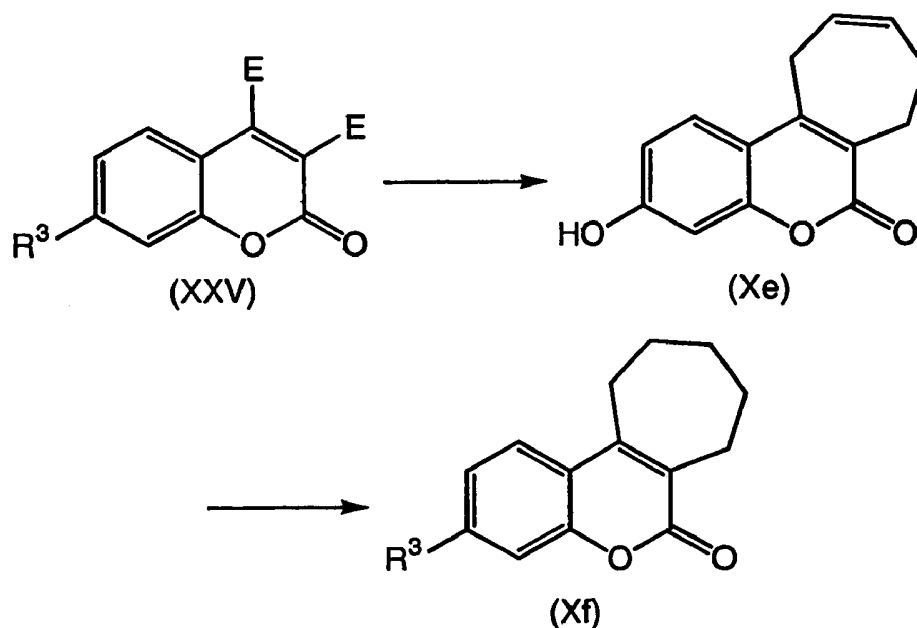
Esquema 5

De um modo adequado, um composto de fórmula (XXIII) adequadamente substituído, em que E é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ é feito reagir com catalisador de Grubb, num solvente orgânico tais como THF, dioxano e semelhantes, a uma temperatura na gama de cerca da temperatura ambiente até cerca de $60\text{ }^\circ\text{C}$, para produzir o composto de fórmula (Xc) correspondente.

O composto de fórmula (Xc) é opcionalmente hidrogenado, de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (Xd) correspondente.

Um especialista na técnica reconhecerá que os compostos de fórmula (X) em que R^4 é cicloalquilo C_{6-7} ou cicloalcenilo C_{6-7} , podem ser preparados de modo semelhante de acordo com o processo delineado no Esquema 5, fazendo reagir um composto de fórmula (XXIII) em que E é $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Os compostos de fórmula (X) em que R^4 e R^5 são tomados em conjunto com os átomos de carbono ao qual estão ligados para formar uma estrutura de anel de 7 membros.



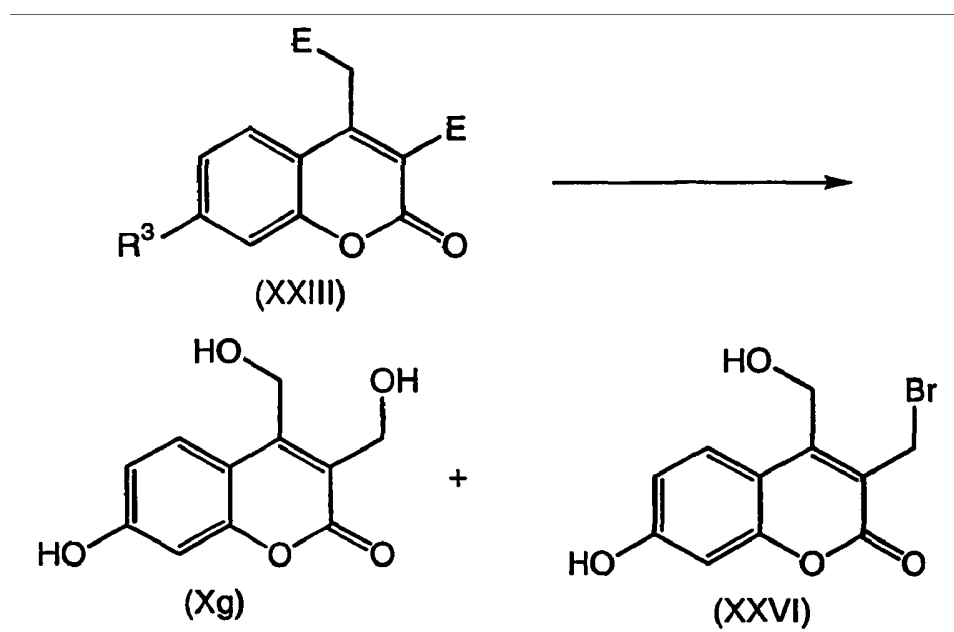
Esquema 6

De um modo adequado, um composto de fórmula (XXV) adequadamente substituído, em que E é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos (por exemplo, fazendo reagir um 2H-cromeno substituído em 7- R^3 com E-Q, de acordo com o método descrito no Esquema 2) é feito reagir com catalisador de Grubb, num solvente orgânico, tais como THF, dioxano e semelhantes, a uma temperatura na gama de cerca da temperatura ambiente até cerca de 60 °C, para produzir o composto de fórmula (Xe) correspondente.

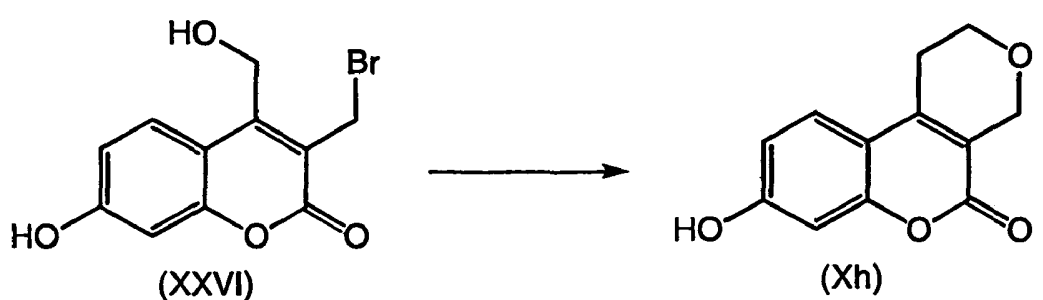
O composto de fórmula (Xe) é opcionalmente hidrogenado, de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (Xf) correspondente.

Os compostos de fórmula (X) seleccionados podem ser preparados de acordo com o processo delineado no Esquema 7.

Passo 1:



Passo 2:



Esquema 7

De um modo adequado, um composto de fórmula (XXII) adequadamente substituído é feito reagir com BBr_3 , seguido de tratamento com uma base, tais como NaOH , KOH , LiOH e semelhantes, num solvente orgânico, tais como metanol, etanol e semelhantes, ou uma mistura de um solvente orgânico e água tal como metanol/água e semelhantes, para produzir uma mistura dos compostos de fórmula (Xg) e (XXVI) correspondentes.

A mistura dos compostos de fórmula (Xg) e o composto de fórmula (XXVI) é separada de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por cromatografia em coluna.

Os compostos de fórmula (XXVI) foi feito reagir com uma base, tais como NaOH , KOH , LiOH , NaH , LiHMDS , LDA , KHMDS , NaHMDS e semelhantes, num solvente, tais como metanol, etanol, THF, DMF, água e semelhantes, para produzir o composto de fórmula (Xh) correspondente.

Um especialista na técnica reconhecerá que o composto de fórmula (X) em que R^4 e/ou R^5 é $-\text{alquil}_{\text{C}_{1-4}}-\text{OH}$, o referido grupo hidroxilo terminal pode ser convertido no $-\text{alquil}_{\text{C}_{1-4}}-\text{OTMS}$ correspondente, fazendo reagir o composto de fórmula (X) com TMSCl , de acordo com os métodos conhecidos.

De modo semelhante, um especialista na técnica reconhecerá que os compostos de fórmula (X) em que R^3 é $-\text{O}-\text{TMS}$ ou $-\text{OTBS}$ pode ser preparado a partir do composto de fórmula (X) correspondente em que R^3 é hidroxilo, fazendo reagir com um TMSCl ou TBSCl , respectivamente, de acordo com os métodos conhecidos.

A presente invenção compreende, ainda, composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos de fórmula (I) com um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos da invenção aqui descritos como ingrediente activo podem ser preparadas misturando intimamente o composto ou os compostos com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de formulação farmacêutica convencionais. O veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da via de administração desejada (e. g., oral, parentérica). Assim, para preparações orais líquidas, tais como suspensões, elixires e soluções, os veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, aromatizantes, conservantes, estabilizantes, corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, os veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes e semelhantes. As preparações orais sólidas também podem ser revestidas com substâncias tais como açúcares ou ser revestidas entericamente de modo a modular o sítio de absorção principal. Para administração parentérica, o veículo consistirá geralmente de água estéril e podem ser adicionados outros ingredientes para aumentar a solubilidade ou conservação. As suspensões ou soluções injectáveis também podem ser preparadas utilizando veículos aquosos juntamente com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, um ou mais dos compostos da presente invenção seleccionados como o ingrediente activo é intimamente misturado com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de formulação farmacêutica convencionais, veículo esse que pode tomar uma grande variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para

administração, e. g., oral ou parentérica tal como intramuscular. Na preparação de composições na forma de dosagem oral pode utilizar-se qualquer um dos meios farmacêuticos habituais. Assim, para preparações orais líquidas, tais como por exemplo, suspensões, elixires e soluções, os veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, aromatizantes, conservantes, corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas tais como, por exemplo, pós, cápsulas, comprimidos ovais revestidos, cápsulas de gelatina e comprimidos, os veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes e semelhantes. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem mais vantajosa, em cujo caso são evidentemente utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entericamente por técnicas correntes. Para composições parentéricas, o veículo compreenderá habitualmente água estéril, além de outros ingredientes que podem ser incluídos, por exemplo, para efeitos, tais como ajudar à solubilidade ou para conservação. Também podem ser preparadas suspensões injectáveis, em cujo caso podem ser utilizados veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes. As composições farmacêuticas aqui incluídas conterão, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia e semelhantes, uma quantidade de ingrediente activo necessária para administrar uma dose eficaz como descrita acima. As composições farmacêuticas aqui incluídas conterão, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá cheia e semelhantes, desde cerca de 50-100 mg e podem ser administradas a uma dosagem desde cerca de 0,5-5,0 mg/kg/dia, de um modo preferido, desde cerca de 1,0-3,0 mg/kg/dia. No entanto,

as dosagens podem variar dependendo dos requisitos dos doentes, da gravidade da patologia a ser tratada e do composto a ser utilizado. Pode empregar-se a utilização de administração diária ou dosagem pós-intervalos regulares.

De um modo preferido, estas composições estão em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, granulados, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, aerossol ou formulações para pulverização líquidas calibradas, gotas, ampolas, dispositivos autoinjectores ou supositórios; para administração oral, parentérica, intranasal, sublingual ou rectal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada numa forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para proporcionar uma preparação para implante líquido para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas, tal como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, *e. g.*, ingredientes para preparação de comprimidos convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, *e. g.*, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Quando se refere estas composições de pré-formulação como homogéneas, pretende-se referir que o ingrediente activo está dispersado uniformemente por toda a composição, pelo que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é, em seguida, subdividida

em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima contendo desde 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou formulados para proporcionar uma forma de dosagem que proporcione a vantagem de uma acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um componente de dosagem externo, encontrando-se o último na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, a qual serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou que sofra um atraso na libertação. Uma diversidade de materiais pode ser utilizada para essas camadas ou revestimentos entéricos, incluindo tais materiais um número de ácidos poliméricos com materiais, tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração por via oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais, tais como tragacanta, goma-arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

O método de tratamento de distúrbios mediados por um ou mais receptores de estrogénio descrito na presente invenção

também pode ser realizado utilizando uma composição farmacêutica compreendendo qualquer dos compostos como aqui definidos e um veículo farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,01 mg e 1000 mg, de um modo preferido, cerca de 1 até 500 mg, de um modo mais preferido, 10 até 100 mg do composto e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração seleccionado. Os veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo mas não se limitando a aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, corantes e revestimentos. As composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, comprimidos, comprimidos ovais revestidos, cápsulas (incluindo cada formulações de libertação imediata, libertação ao longo do tempo e libertação prolongada), granulados e pós, e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. As formas úteis para administração parentérica incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa única dose diária ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma intranasal via utilização tópica de veículos intranasais adequados, ou via adesivos cutâneos transdérmicos bem conhecidos dos especialistas na técnica. Para ser administrado na forma de um sistema de administração transdérmico, a administração da dosagem será, evidentemente, contínua em vez de intervalada, ao longo do regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente farmacológico activo pode ser combinado com um veículo inerte, farmacologicamente aceitável, oral, tais como etanol, glicerol, água e semelhantes. Além do mais, quando desejado ou necessário, também podem ser incorporados na mistura aglutinantes; lubrificantes, desintegrantes e corantes adequados. Os aglutinantes adequados incluem, sem restrição, amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glucose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como goma-arábica, tragacanta ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Os desintegrantes incluem, sem restrição, amido, metilcelulose, agar, bentonite, goma de xantana e semelhantes.

As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados, tais como as gomas sintéticas ou naturais, por exemplo, tragacanta, goma-arábica, metilcelulose e semelhantes. Para administração parentérica são desejadas suspensões e soluções estéreis. Preparações isotónicas que contêm geralmente conservantes adequados são utilizadas quando se deseja uma administração intravenosa.

O composto da presente invenção também pode ser administrado na forma de sistemas de administração de lipossomas, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser preparados a partir de uma diversidade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados pela utilização de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais estão ligadas as moléculas do composto. Os compostos da presente invenção também podem ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de fármacos direccionáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxietilaspartamida-fenol ou poli(óxido de etileno)polilisina substituído com resíduo de palmitoilo. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser ligados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para conseguir a libertação controlada de um fármaco, por exemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogeles.

Os compostos desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que for necessário o tratamento de distúrbios mediados por um ou mais receptores de estrogénio.

A dosagem diária dos produtos pode ser alterada ao longo de uma gama larga desde 0,01 a 1,000 mg por humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são, de um modo preferido, proporcionadas na forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 e 1000 miligramas do ingrediente activo para o acerto sintomático da dosagem do doente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é normalmente fornecida a um nível de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso

corporal por dia. De um modo preferido, a gama é desde cerca de 0,5 a cerca de 5,0 mg/kg de peso corporal por dia, de um modo muito preferido, desde cerca de 1,0 a cerca de 3,0 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes por dia.

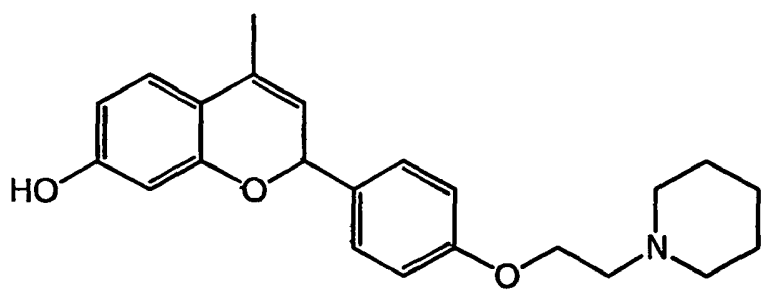
As dosagens óptimas a serem administradas podem ser facilmente determinadas por um especialista na técnica e variarão com o composto particular utilizado, o modo de administração, a potência da preparação, o modo de administração e o avanço da patologia. Além disso, factores associados ao doente particular a ser tratado, incluindo idade do doente, peso, dieta e altura de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

Os Exemplos seguintes são descritos para ajudar à compreensão da invenção.

Nos Exemplos que se seguem, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será compreendido por um especialista na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma goma, um xarope e semelhantes.

Exemplo 1

4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 4)



PASSO A: Preparação de 4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2H-cromen-2-ol

À solução de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-cromen-2-ona (1,53 g, 5 mmol) em tolueno (50 mL) a -78°C foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (3,34 mL, 5 mmol). A mistura reaccional foi desactivada com metanol (1 mL) depois de agitar, a -78°C , durante 30 min. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo (500 mL) e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (4 x 200 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto como um óleo incolor. O produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol

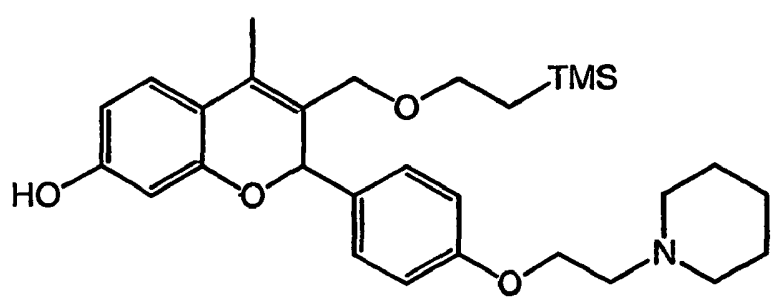
A uma solução de 1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (15 mmol) (5,0 g) em THF (30 mL) a -78 °C, foi adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (6,0 mL, 2,5 M em hexano). A mistura reaccional foi, depois, agitada, a -78 °C, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, lentamente adicionada uma solução do óleo incolor preparado no Passo A acima em THF (20 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min após a adição e, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi combinada e seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (250 mL) e, depois, foi adicionado HCl a 36,5% (1,7 mL). A solução foi agitada durante 30 min e neutralizada com NaHCO₃ a 5%. A mistura foi extraída com uma mistura de THF-acetato de etilo e a camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (30 mL) e, depois, foi adicionado HF a 70% em piridina (2 mL), à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro e diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 2% de metanol em diclorometano. O produto foi ainda purificado por HPLC para produzir o composto em epígrafe como um sólido vermelho.

LCMS: 4,831 min, 366 (M + 1);

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,4 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1 H), 6,3 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,8 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,55 (s 1, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 2H).

Exemplo 2

4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 2)



PASSO A: Preparação de 4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-cromen-2-ona

A uma solução de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-cromen-2-ona (306 mg, 1 mmol) em THF (10 mL) a -10 °C, foi adicionado LiHMDS (1,5 mL, 1,0 M em THF). A solução ligeiramente amarela resultante foi agitada durante 30 min antes da adição de SEMCl (0,21 mL, 1,2 mmol). Após 2 horas a reacção foi desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada. A coluna flash produziu um óleo incolor de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-cromen-2-ona.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,22 (m, 4H), 0,26 (s, 9H), 0,24 (s, 9H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 161,9, 160,4, 154,4, 151,4, 126,0, 119,9, 115,0, 113,4, 103,7, 93,1, 68,2, 66,9, 63,9, 18,5, 18,5, 18,2, 15,1;

MS: 459 ($M + 23$)

PASSO B: Preparação de 4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-ol

A uma solução de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-cromen-2-ona (605 mg, 1,39 mmol) em tolueno (15 mL), a $-15\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (1,0 mL). A reacção foi desactivada com solução aquosa de tartarato de sódio e potássio a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com solução aquosa de tartarato de sódio e potássio. A camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etilo. A camada orgânica reunida foi seca sobre sulfato de sódio, depois, concentrada e purificada numa coluna de sílica gel para produzir um óleo incolor de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-2-ol.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,73 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,99 (d,

$J = 6,8 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 2,65 \text{ (s, } 3\text{H}), 1,50 \text{ (m, } 4\text{H}), 0,55 \text{ (s, } 9\text{H}), 0,53 \text{ (s, } 9\text{H});$

MS: 461 (M + 23)

PASSO C: Preparação de 2-[3-Hidroxi-1-metil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-propenil]-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenol

À solução de 1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (894 mg, 2,7 mmol) em THF (5 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (1,1 mL, 2,5 M em hexano). A solução foi agitada, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 min, depois, foi adicionada lentamente uma solução de 4-metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-ol (395 mg, 0,9 mmol) em THF (4 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada e seca sobre sulfato de sódio, depois, concentrada, para produzir um produto em bruto o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

LCMS: 5,810 min, 644 (M + 1).

PASSO D: Preparação de 1-(2-{4-[4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-il]-fenoxi}-etil)-piperidina

O produto em bruto preparado no Passo C acima, foi dissolvido em tolueno (50 mL) e arrefecido até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. À mistura

reaccional foi, depois, adicionado HCl a 36,5% (0,3 mL). A solução foi agitada durante 30 min, neutralizada com NaHCO₃ a 5% e extraída com mistura de THF-acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada e seca sobre sulfato de sódio, concentrada e o resíduo purificado por coluna flash com MeOH: CH₂Cl₂: TEA 2:98:0,3 para produzir 1-(2-{4-[4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-il]-fenoxi}-etil)-piperidina como um óleo.

PASSO E: Preparação de 4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-7-ol

A uma solução de 1-(2-{4-[4-Metil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-il]-fenoxi}-etil)-piperidina (453 mg, 0,72 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado TBAF 1,0 M em THF (1,8 mL) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro e foi adicionado mais TBAF 1,0 M em THF (2 mL). A mistura reaccional foi, depois, aquecida a refluxo, durante 4 horas. A mistura resultante foi diluída com acetato de etilo, lavada com cloreto de amónio, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 2% de Metanol em diclorometano para produzir 4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-7-ol como um óleo.

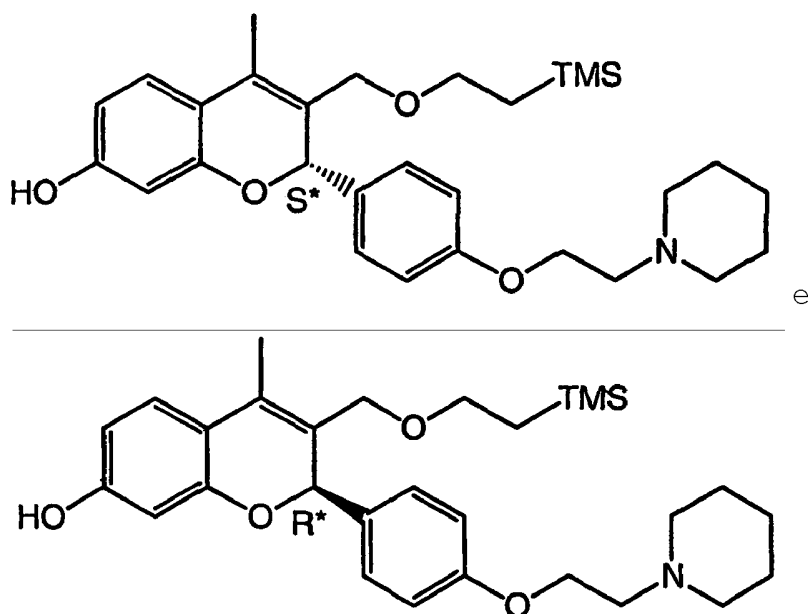
HPLC: 5,094 min

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,35 (dd,

$^1J = 8,4 \text{ Hz}$, $^2J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 6,20 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 5,75 (s, 1H), 4,2 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1 H), 4,0 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 3,7 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,35 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (s 1, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0 (s, 9H);

Exemplo 3

S*-4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-7-ol e R*-4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-7-ol (Composto ID N° 3 e Composto ID N° 11)



O composto 4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-7-ol racémico (2,5 g) foi carregado numa coluna de HPLC quiral ChiralPak AD (5 cm I.D. × 50 cm L) e eluído com 20% de MeOH em IPA ao caudal

de 90 mL/min. Os dois picos foram removidos sob vácuo para produzir como se segue:

Pico 1: S*-4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-7-ol

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,35 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1 H), 6,20 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 4,2 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,7 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (s 1, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0 (s, 9H);

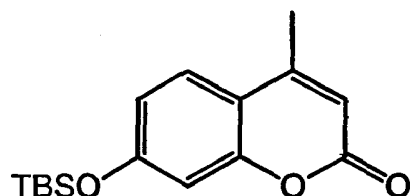
$(\alpha)_{\text{D}} = -12$ (C= 0,5, MeOH).

Pico 2: R*- 4-Metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-cromen-7-ol

$(\alpha)_{\text{D}} = +12$ (C= 0,5, MeOH).

Exemplo Preparativo 4

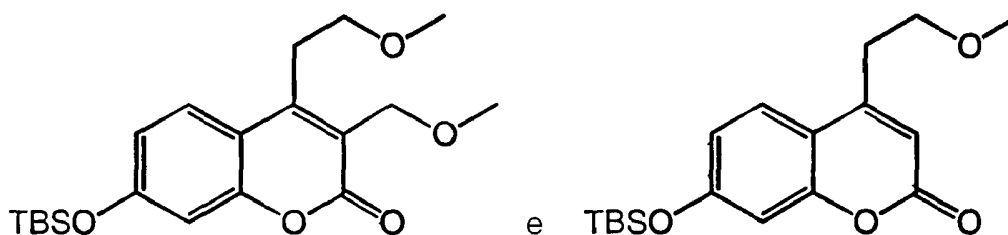
7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-cromen-2-ona



7-hidroxi-4-metilcumarina (35,2 g, 0,20 mol) e cloreto de t-butildimetilsililo (30,0 g, 0,20 mol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (200 mL) à temperatura ambiente e, depois, tratados com TEA (28 mL, 0,20 mol). Após 1 hora foi vertido éter etílico (600 mL) para a solução e a mistura reaccional foi transferida para uma ampola de decantação. A mistura reaccional foi lavada com bicarbonato de sódio a 5% (2 × 250 mL), água (250 mL) e, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir o composto em epígrafe como um produto em bruto, o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

Exemplo Preparativo 5

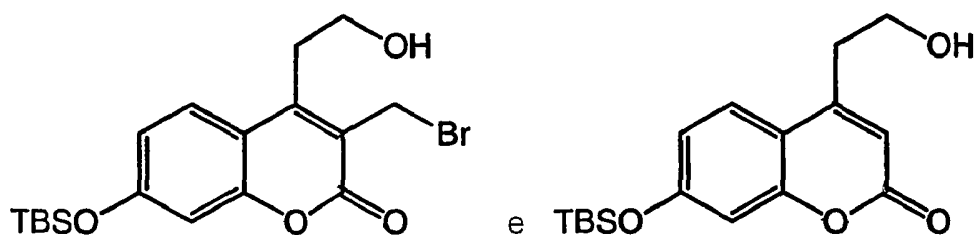
7-(terc-Butil-dimetil-silani-loxi)-4-(2-metoxi-etil)-3-metoximetil-cromen-2-ona e 7-(terc-Butildimetil-silani-loxi)-4-(2-metoxi-etil)-cromen-2-ona



A uma solução de 7-hidroxi-4-metilcumarina (11,6 g, 40 mmol) em THF seco (200 mL), a - 20 °C, foi adicionada, gota a gota, solução de LiHMDS 1,0 M em THF (60 mL). Após 30 minutos, foi adicionado lentamente MOMBr (5,44 mL) na solução e a mistura reaccional agitada durante 1 hora. A mistura reaccional foi desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada e seca sobre sulfato de sódio, depois, concentrada e purificada sobre sílica gel, eluindo com 30% de acetato de etilo em hexano para produzir um óleo incolor, o qual era uma mistura de dois compostos: 7-(terc-Butil-dimetil-silani-loxi)-4-(2-metoxi-etil)-3-metoximetil-cromen-2-ona e 7-(terc-Butildimetil-silani-loxi)-4-(2-metoxi-etil)-cromen-2-ona.

Exemplo Preparativo 6

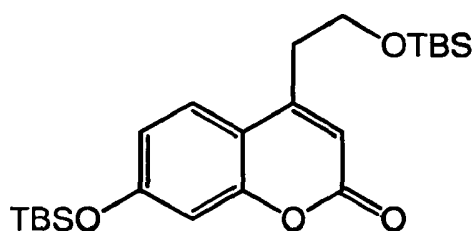
3-Bromometil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etil)-cromen-2-ona e 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etil)-cromen-2-ona



Uma mistura de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-metoxi-etil)-3-metoximetil-cromen-2-ona e 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-metoxi-etil)-cromen-2-ona (7,48 g) foi dissolvida em DCM (100 mL) e arrefecida até - 78 °C. Foi, depois, adicionado lentamente tribrometo de boro (4,3 mL) à mistura reaccional. A mistura reaccional foi, depois, aquecida lentamente até à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura reaccional foi lavada com bicarbonato de sódio a 5% e, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto o qual foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre sílica gel eluindo com 50% de acetato de etilo em hexano para produzir 3-Bromometil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etil)-cromen-2-ona e 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-metoxietil)-cromen-2-ona como um óleo.

Exemplo Preparativo 7

7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-cromen-2-ona



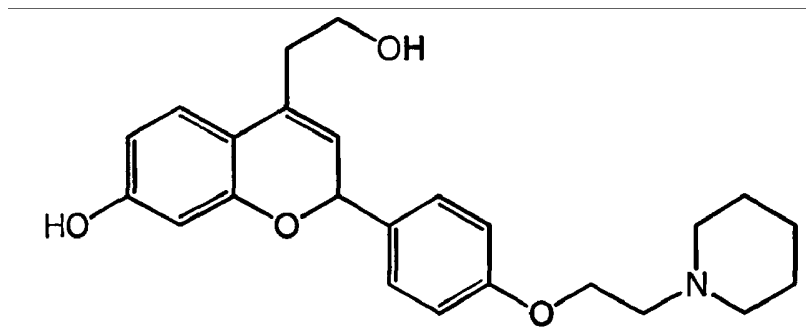
7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etil)-cromen-2-ona (1,20 g, 3,74 mmol), cloreto de t-butildimetilsililo (565 mg, 3,74 mmol) e imidazole (255 mg, 3,74 mmol) foram dissolvidos em DMF (10 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi, depois, diluída com éter etílico, lavada com bicarbonato de sódio a 5% e, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada por cromatografia em coluna para produzir um óleo incolor de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-etil]-cromen-2-ona.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,2 (s, 1 H), 3,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,0 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,25 (s, 6H), 0 (s, 6H);

LCMS: 12,863 min; m/z , 435 ($M + 1$), 891 ($2M + 23$)

Exemplo 8

4-(2-Hidroxi-etil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 6)



PASSO A: Preparação de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2H-cromen-2-ol

A uma solução de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-cromen-2-ona (1,45 g, 3,34 mmol) em tolueno (30 mL), a -78 °C, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (2,7 mL, 4,05 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, seco sob vácuo e utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

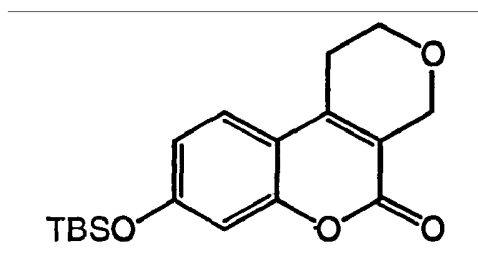
PASSO B: Preparação de 4-(2-Hidroxi-etil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol

1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (3,3 g, 10 mmol) foi dissolvida em THF (20 mL) e arrefecida até -78 °C. À solução foi adicionado gota a gota n-butil-lítio (4,0 mL, 2,5 M em hexano). A solução foi agitada, a -78 °C, durante 30 min antes da adição do produto em bruto preparado no Passo A acima em THF (10 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min após a adição, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (100 mL) e, depois, arrefecido até 0 °C. Foi, depois, adicionado TFA (1 mL), gota a gota, à mistura reaccional. A mistura reaccional foi agitada, a 0 °C, durante 1 hora, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (30 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionada piridina (2 mL) e 70% de HF-piridina (1 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol : diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir um sólido cor de laranja de 4-(2-Hidroxi-etil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,3 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 5,65 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 5,5 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 4,5 (m, 1 H), 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 2,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,6 (m, 6H).

Exemplo Preparativo 9

8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,4-di-hidro-2H-pirano[3,4-c]cromen-5-ona



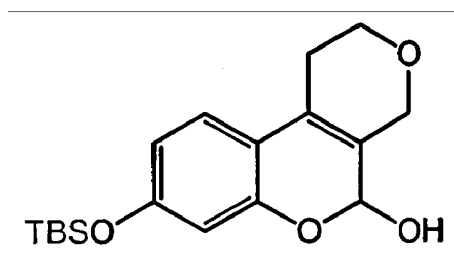
A uma solução de 3-Bromometil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etil)-cromen-2-ona (2,0 g, 4,84 mmol) em THF a 0 °C, foi adicionado gota a gota LiHMDS 1 M em THF (5 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. A purificação por cromatografia em coluna flash do resíduo produziu cristais amarelos de 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,4-di-hidro-2H-pirano[3,4-c]cromen-5-ona.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,4 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (t, $J = 1$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,8 (m, 2H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

LCMS: 8,653 min, >97%; m/z , 333 ($M + 1$), 355 ($M + 23$), 687 ($2M + 23$);

Exemplo Preparativo 10

8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,5-di-hidro-3H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-ol



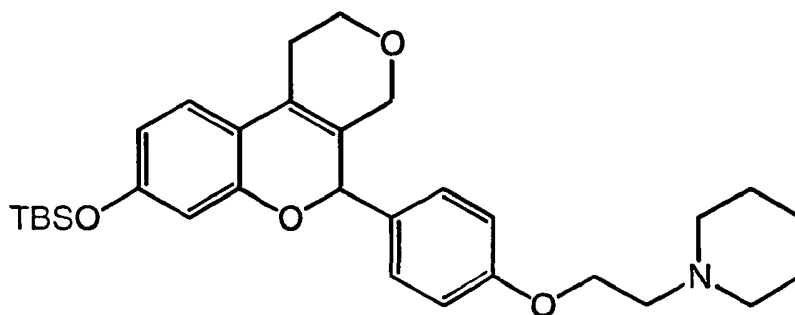
A uma solução de 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,4-di-hidro-2H-pirano[3,4-c]cromen-5-ona (300 mg, 0,90 mmol) em tolueno (10 mL), a -78 °C, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (0,6 mL, 0,90 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min., depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, depois, seco sob vácuo para produzir 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-ol como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,5 (m, 2H), 5,7 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,4 (td, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 1$ Hz, 1H), 4,2 (td, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 1$ Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,6 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H), 0,95 (s, 9H), 0,20 (s, 6H);

LCMS: 7,741 min, >97%; m/z , 317 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + 1$)

Exemplo 11

1-(2-{4-[8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-il]-fenoxi}-etil)-piperidina
(Composto ID Nº 12)



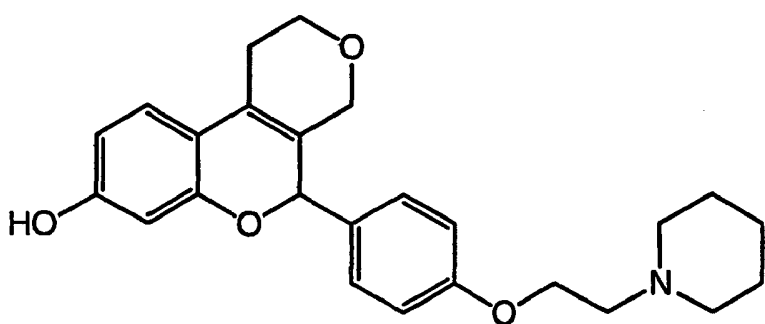
1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (0,894 g, 2,7 mmol) foi dissolvida em THF (5 mL) e, depois, arrefecida até -78 °C. À solução foi adicionado gota a gota n-butil-lítio (1,1 mL, 2,5 M em hexano). A solução foi agitada, a -78 °C, durante 30 min, antes de se adicionar o 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-ol em bruto em THF (5 mL). A mistura reaccional foi, depois, agitada durante mais 30 min após a adição e, então, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi

combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (100 mL) e, depois, arrefecido até 0 °C. Foi então adicionado TFA (0,28 mL), gota a gota, à mistura reaccional. A mistura reaccional foi, depois, agitada, a 0 °C, durante 1 hora, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ a 5% e, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir 1-(2-{4-[8-(terc-Butil-dimetil-silanoloxi)-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-il]-fenoxi}-etil)-piperidina como uma espuma.

LCMS: 6,777 min; m/z, 522 (M + 1)

Exemplo 12

5-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi) fenil]-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-clcromen-8-ol (Composto ID Nº 1)



1-(2-{4-[8-(terc-Butil-dimetil-silanoloxi)-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-il]-fenoxi}-etil)-piperidina em bruto foi dissolvida em acetonitrilo (5 mL). À solução foi, depois, adicionada piridina (1 mL) e 70% de HF-piridina

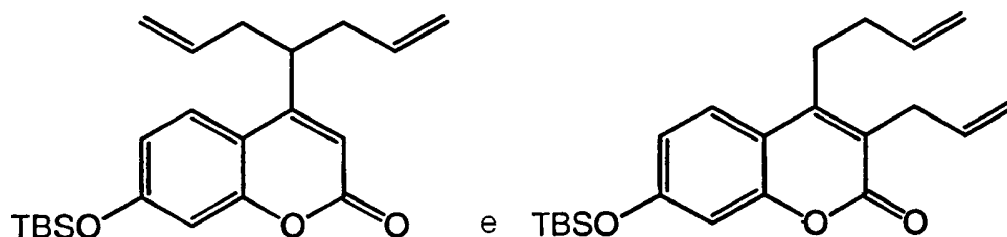
(0,5 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente, depois, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir 5-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-8-ol como um sólido.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,9 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,7 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,3 (dd, ¹*J* = 8,4 Hz, ²*J* = 2 Hz, 1 H), 6,2 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 4,05 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,9 (ABq, *J* = 12 Hz, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,6-2,3 (m, 6H), 1,6 (m, 4H), 1,4 (m, 2H);

LCMS: 4,623 min; m/z: 408. (M + 1), 430 (M + 23)

Exemplo Preparativo 13

4-(1-Alil-but-3-enil)-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-
cromen-2-ona e 3-Alil-4-but-3-enil-7-(terc-butildimetil-
silaniloxi)-cromen-2-ona



A uma solução de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-cromen-2-ona (5,8 g, 20 mmol) em THF (200 mL), a -20 °C, foi adicionado lentamente LiHMDS 1,0 M em THF (44 mL). A solução foi agitada, a -20 °C, durante meia hora. A mistura reaccional foi, depois, transferida através de uma seringa de dupla ponta para uma solução de brometo de alilo (3,8 mL, 44 mmol) em THF (60 mL) a -20 °C. A mistura reaccional foi, depois, aquecida até à temperatura ambiente e agitada dum dia para o outro. A mistura reaccional foi, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre sílica gel, eluindo com 10% de acetato de etilo em hexano para produzir dois compostos: 4-(1-Alil-but-3-enil)-7-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-cromen-2-ona como um óleo amarelo e 3-Alil-4-but-3-enil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-cromen-2-ona como óleos.

**4-(1-Alil-but-3-enil)-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-
cromen-2-ona**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,9 (m, 2H), 5,1 (m, 4H), 3,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 158,6, 154,5, 151,0, 137,1, 135,1, 125,7, 121,3, 117,5, 116,2, 116,1, 114,1, 108,1, 33,4, 31,8, 28,4, 26,0, 18,6, - 4,0;

LCMS: 5,753 min; m/z, 371 (M + 1), 393 (M + 23), 763 (2M + 23)

**3-Alil-4-but-3-enil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-
cromen-2-ona**

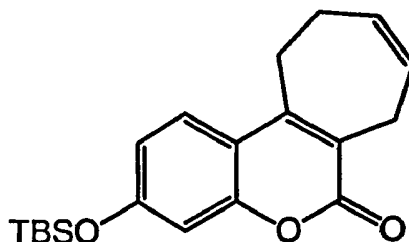
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,8 (m, 2H), 6,15 (s, 1 H), 5,7 (m, 2H), 5,05 (m, 4H), 3,2 (m, 1 H), 2,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 4H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 161,9, 159,5, 158,6, 155,8, 135,1, 125,3, 118,1, 117,5, 13,7, 110,6, 108,5, 39,1, 38,1, 31,9, 25,9, 23,0, 18,6, 14,5, 0,35, -4,0;

LCMS: 5,582 min; m/z, 371 (M + 1), 393 (M + 23), 763 (2M + 23)

Exemplo Preparativo 14

3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-10,11-di-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona



3-Alil-4-but-3-enil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-cromen-2-ona (690 mg, 1,86 mmol) e 20 mg de benzilideno-bis(triciclo-hexilfosfina)dicloro-rutênio (20 mg) foram dissolvidos em DCM (100 mL) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A maior parte do solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluindo com 2% de acetato de etilo em hexano para produzir um óleo incolor de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-10,11-di-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona.

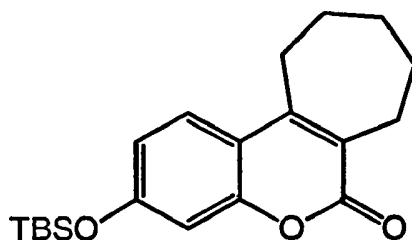
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,75 (m, 2H), 5,8-5,55 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 162,0, 158,8, 154,6, 152,3, 129,8, 125,8, 125,0, 124,9, 117,5, 114,1, 108,2, 26,1, 26,0, 24,8, 18,6, -4,0;

LCMS: 5,645 min; m/z , 343 ($M + 1$), 365 ($M + 23$), 707 ($2M + 23$)

Exemplo Preparativo 15

3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-8,9,10,11-tetra-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona



3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-10,11-di-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona (600 mg) e Pd-C a 10% (20 mg) foram adicionados a metanol (20 mL). A mistura reaccional foi, depois, agitada dum dia para o outro sob 5 atmosferas de hidrogénio. A mistura reaccional foi, depois, filtrada e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluindo com 2% de acetato de etilo em hexano para produzir um óleo incolor de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-8,9,10,11-tetra-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona.

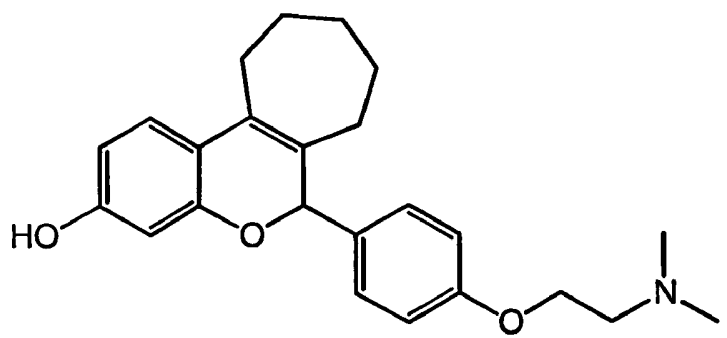
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,4 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,7 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,20 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 162,7, 158,6, 154,3, 154,1, 125,9, 125,3, 117,3, 114,0, 108,0, 32,4, 28,5, 27,0, 26,2, 26,0, 25,4, 18,6, -4,1;

LCMS: 5,853 min; m/z, 345 (M + 1), 367 (M + 23), 711 (2M + 23)

Exemplo 16

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]1-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol (Composto ID Nº 7)



PASSO A: Preparação de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-6-ol

A uma solução de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-8,9,10,11-tetra-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona (321 mg, 0,93 mmol) em tolueno (9 mL), a - 78 °C, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (0,62 mL, 0,93 mmol). A reacção foi agitada, a -78 °C, durante 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, seco sob vácuo e utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol

[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-dimetil-amina (0,924 g, 3,17 mmol) foi dissolvida em THF (5 mL) e arrefecida até -78 °C. À solução foi, depois, adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (1,12 mL, 2,5 M em hexano). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, adicionado o produto em bruto preparado no Passo A acima em THF (4 mL). A mistura reaccional foi, depois, agitada durante mais 30 min, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo.

O resíduo foi dissolvido em tolueno (30 mL) e a mistura arrefecida até 0 °C. À mistura reaccional foi, depois, adicionado TFA (0,287 mL), gota a gota. A mistura reaccional foi agitada, a 0 °C, durante 1 hora, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (10 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionada piridina (1 mL) e 70% de HF-piridina (0,5 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente, depois, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir um sólido

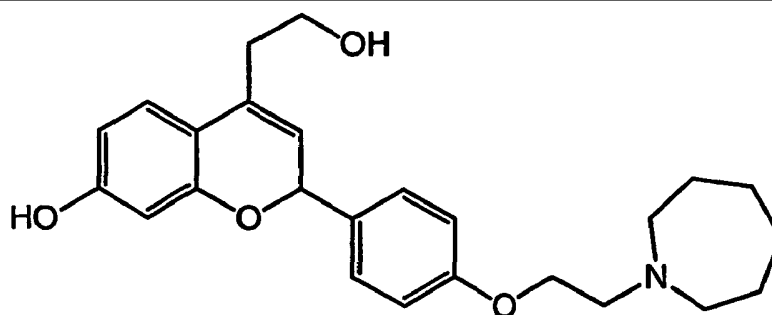
ligeiramente amarelo de 6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,7 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,3 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,25-1,9 (m, 4H), 1,8-1,6 (m, 6H).

LCMS: 3,449 min; m/z : 380 ($M + 1$);

Exemplo 17

2-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-4-(2-hidroxi-etil)-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 8)



PASSO A: Preparação de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2H-cromen-2-ol

A uma solução de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-cromen-2-ona (0,92 g, 2,12 mmol) em tolueno (20 mL), a -78 °C, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (1,7 mL, 2,55 mmol). A

mistura reaccional foi agitada, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno e seco sob vácuo, para produzir um produto em bruto, o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 2-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-4-(2-hidroxietil)-2H-cromen-7-ol

1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-azepano (2,2 g, 6,37 mmol) foi dissolvido em THF (15 mL) e, depois, arrefecido até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. À solução foi, depois, adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (2,5 mL, 2,5 M em hexano). A solução foi agitada, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, adicionado o produto em bruto, preparado no Passo A acima em THF (5 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (60 mL) e, depois, arrefecido até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi, depois, adicionado TFA (0,65 mL), gota a gota, à mistura reaccional. A mistura reaccional foi agitada, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO_3 a 5% e, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (20 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionada piridina

(2 mL) e 70% de HF-piridina (1 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir 2-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-fenil]-4-(2-hidroxi-etil)-2H-cromen-7-ol como um óleo incolor.

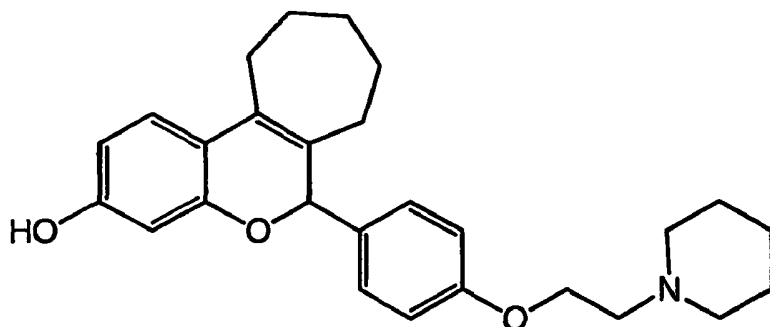
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,3 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (dd, ¹*J* = 8,4 Hz, ²*J* = 2 Hz, 1H), 6,3 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4,9 (s 1, 1H), 4,1 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,8 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,95 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,8 (m, 4H), 2,7 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1,65 (m, 8H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) δ (ppm) 158,9, 155,1, 133,9, 130,9, 128,9, 124,6, 119,8, 114,9, 109,1, 104,5, 65,8, 61,3, 56,4, 56,0, 46,3, 35,0, 27,4, 26,7, 9,9.

LCMS: 4,553 min; *m/z*: 410 (*M* + 1);

Exemplo 18

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol (Composto ID Nº 9)



PASSO A: Preparação de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-6-ol

A uma solução de 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-8,9,10,11-tetra-hidro-7H-ciclo-hepta[c]cromen-6-ona (767 mg, 2,23 mmol) em tolueno (20 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (1,78 mL, 2,67 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 min., depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, seco sob vácuo para produzir um produto em bruto, o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11--hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol

[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (2,2 g, 6,64 mmol) foi dissolvida em THF (15 mL) e arrefecida até -78 °C. À solução foi adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (2,7 mL, 2,5 M em hexano). A solução foi agitada, a -78 °C, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, adicionado o produto em bruto preparado no Passo A acima em THF (5 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (60 mL) e, depois, arrefecido até 0 °C. À mistura reaccional foi, depois, adicionado, gota a gota, TFA (0,70 mL). A mistura reaccional foi agitada, a 0 °C, durante 1 hora. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (20 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionada piridina (2 mL) e 70% de HF-piridina (1 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol como uma espuma amarela.

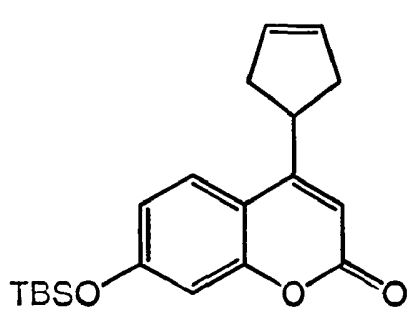
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,7 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,3 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,9-2,3 (m, 6H), 2,3-1,9 (m, 2H), 1,9-1,2 (m, 14H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 158,7, 157,0, 152,8, 131,7, 131,2, 130,7, 129,7, 123,1, 116,8, 114,3, 108,2, 104,4, 81,0, 70,5, 65,2, 57,8, 54,9, 45,8, 31,9, 31,6, 27,3, 26,3, 26,1, 25,4, 24,0, 10,7, 7,5;

LCMS: 5,820 min, >97%; m/z : 420 ($M + 1$), 442 ($M + 23$).

Exemplo Preparativo 19

7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopent-3-enil-cromen-2-ona



4-(1-Alil-but-3-enil)-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-cromen-2-ona (430 mg, 1,16 mmol) e benzilideno-bis(triciclohexilfosfina)dicloro-rutênio (20 mg) foram dissolvidos em DCM (100 mL) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A maior parte do solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em

coluna sobre sílica gel eluindo com 2% de acetato de etilo em hexano para produzir um óleo incolor de 7-(terc-Butil-dimetilsilaniloxi)-4-ciclopent-3-enil-cromen-2-ona.

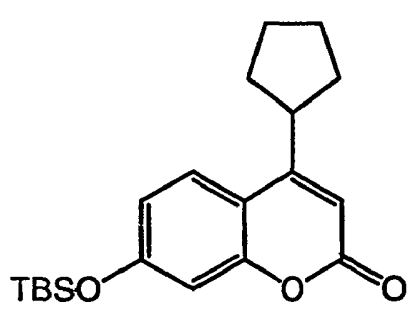
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,8 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,9 (dd, $^1J = 14,6$ Hz, $^2J = 9,2$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $^1J = 14,4$ Hz, $^2J = 5,2$ Hz, 2H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 162,1, 160,3, 159,3, 155,8, 129,7, 125,7, 117,4, 113,5, 109,5, 108,5, 39,4, 38,6, 25,9, 18,6, -4,0;

LCMS: 5,542 min, > 97%; m/z, 343 ($M + 1$), 365 ($M + 23$), 707 ($2M + 23$)

Exemplo Preparativo 20

7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-cromen-2-ona



7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopent-3-enil-cromen-2-ona (388 mg) e Pd-C a 10% (20 mg) foram adicionados a metanol (10 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o

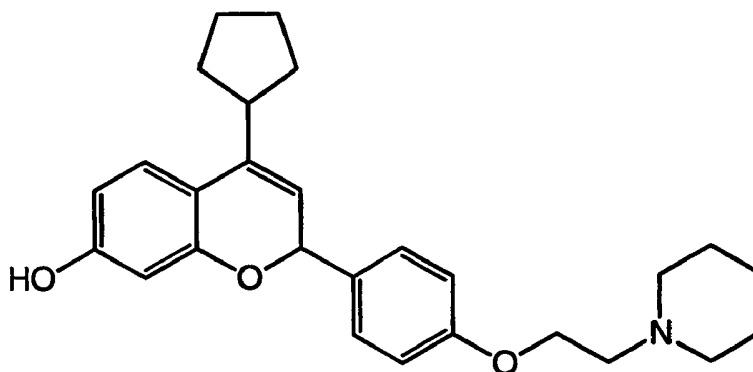
outro sob 5 atmosferas de hidrogénio. A mistura reaccional foi filtrada e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi purificada por cromatografia em coluna sobre sílica gel, eluindo com 2% de acetato de etilo em hexano para produzir um óleo incolor de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniiloxi)-4-ciclopentil-cromen-2-ona.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 3,3 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9-1,65 (m, 6H), 1,0 (s, 9H), 0,25 (s, 6H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ (ppm) 162,3, 160,4, 159,2, 155,6, 128,7, 126,0, 117,3, 114,2, 108,6, 108,3, 41,0, 32,6, 26,0, 25,6, 18,6, -4,0;

Exemplo 21

4-Ciclopentil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 10)



PASSO A: Preparação de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-2H-cromen-2-ol

A uma solução de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-ciclopentil-cromen-2-ona (345 mg, 1 mmol) em tolueno (10 mL) a -78 °C, foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (0,8 mL, 1,2 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, seco sob vácuo para produzir um produto em bruto o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 4-Ciclopentil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol

[2-(4-lodo-fenoxi)-etil]-piperidina (994 mg, 3 mmol) foi dissolvida em THF (5 mL) e a mistura reaccional foi arrefecida até -78 °C. À mistura reaccional foi adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (1,2 mL, 2,5 M em hexano). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, adicionado o produto em bruto preparado no Passo A acima, em THF (5 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em tolueno (30 mL) e a mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C. À mistura reaccional foi, depois, adicionado, gota a gota, TFA (0,3 mL). A mistura reaccional foi agitada, a 0 °C, durante 1 hora, diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em acetonitrilo (10 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionada piridina (1 mL) e 70% de HF-piridina (0,5 mL). A mistura reaccional foi agitada dum dia para o outro à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ aquoso a 5%, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir um sólido púrpura de 4-Ciclopentil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,4 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6,3 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,7 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,4 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,1 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,0 (pentet, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,8 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,7-2,4 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 12H);

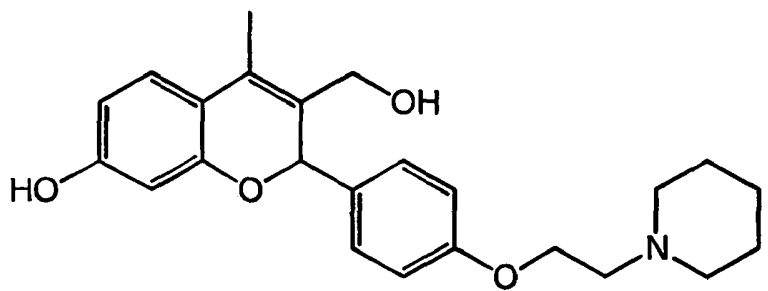
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm) 158,6, 157,9, 154,9, 137,5, 133,8, 128,6, 124,7, 115,6, 114,9, 114,5, 108,5, 104,0, 77,2, 76,9, 65,4, 57,8, 54,9, 45,8, 40,2, 31,9, 31,6, 25,5, 25, 24, 10,7;

LCMS: 5,924 min, >97%;

m/z: 420 ($M + 1$), 442 ($M + 23$).

Exemplo 22

3-Hidroximetil-4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol (Composto ID Nº 5)



PASSO A: Preparação de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-ol

A uma solução de 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-cromen-2-ona (1,46 g, 3,36 mmol) em tolueno (20 mL) a -78°C , foi adicionado lentamente DIBAL-H 1,5 M em tolueno (2,24 mL, 3,36 mmol). A mistura reaccional foi agitada, a -78°C , durante 30 min., depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso. A mistura reaccional foi, depois, diluída com acetato de etilo (100 mL) e lavada com solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (4×100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um resíduo. O resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com benzeno, seco sob vácuo para produzir 7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-ol, o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

PASSO B: Preparação de 3-Hidroximetil-4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol

1-[2-(4-iodo-fenoxi)-etil]-piperidina (3,34 g, 10,08 mmol) foi dissolvida em THF (30 mL) e a mistura reaccional foi arrefecida até -78 °C. À mistura reaccional foi, depois, adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (4,0 mL, 2,5 M em hexano). A mistura reaccional foi agitada, a -78 °C, durante 30 min. À mistura reaccional foi, depois, adicionado 7-(terc-Butil-dimetilsilaniloxi)-4-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-2-ol em bruto, preparado no Passo A acima, em THF (20 mL). A mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min, depois, desactivada com cloreto de amónio aquoso e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em THF (100 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionado trifetilfosfina (969 mg, 3,7 mmol) e DEAD (0,58 mL, 3,7 mmol). A mistura reaccional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. A maior parte do solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com cloreto de amónio aquoso, depois, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto.

O produto em bruto foi dissolvido em THF (30 mL). À mistura reaccional foi, depois, adicionado TBAF 1,0 M em THF (16,8 mL) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada durante 3 horas, depois, desactivada com NH₄Cl aquoso e extraída com THF:acetato de etilo 1:1. A camada orgânica foi combinada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada, para produzir um produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em

coluna flash eluindo com metanol:diclorometano:TEA 5:95:1 para produzir um sólido cinzento de 3-Hidroximetil-4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol.

LCMS: 4,227 min, 396 (M + 1);

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 7,2 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,3 (dd, $^1J = 8,4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6,1 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,7 (s, 1, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 2H)

Exemplo 23

Ensaio em Placa flash do Receptor α de Estrogénio

Este ensaio monitoriza a ligação de estrogénio marcado radioactivamente ao receptor de estrogénio. É realizado num BioMek 2000 (Beckman). As placas são lidas num contador de cintilação líquida (Packard TopCount), fornecendo a diminuição das contagens uma indicação da ligação de um composto ao receptor. O ensaio foi realizado de acordo com o processo descrito por Allan, et al., Anal. Biochem. (1999), 275(2), 243-247.

No dia um, foram adicionados 100 μL de Tampão de Rastreo de Estrogénio (ESB, Panvera) contendo ditiotreitol 5 mM (DTT, Panvera), 0,5 μg de anticorpo monoclonal de ratinho anti-receptor de estrogénio (SRA-1010, Stressgen) e 50 ng de receptor α de estrogénio humano purificado (Panvera) a cada poço de uma

placa FlashPlate Plus de 96 poços, reticulada com anticorpos de cabra anti-ratinho (NEN Life Sciences). A placa foi selada e incubada, a 4 °C, dum dia para o outro.

No dia dois, cada poço foi lavado três vezes com 200 µL de PBS, pH 7,2, à temperatura ambiente. A cada poço foi, depois, adicionado 98 µL de estrogénio marcado radioactivamente (0,5 nM, o que corresponde a 6 nCi para um lote de 120 Ci/mmol, Amersham), diluído em ESB e ditiotreitól mM (DTT). A poços individuais foram, depois, adicionados 2,5 mL do composto de ensaio diluído em dimetilsulfóxido a 30% (v/v)/HEPES 50 mM, pH 7,5. Os poços foram misturados três vezes por aspiração, a placa selada e incubada à temperatura ambiente durante uma hora. Os poços foram, depois, submetidos a contagem durante 1 min num contador de cintilação TopCount (Packard).

Exemplo 24

Ensaio de Polarização de Fluorescência do Receptor β de Estrogénio

Este ensaio monitoriza a ligação de um análogo fluorescente de estrogénio (Fluormone ES2, Panvera) ao receptor de estrogénio. As placas são lidas num fluorómetro que pode ser ajustado para o modo de polarização. Uma diminuição da fluorescência em relação ao veículo de controlo é uma indicação de ligação de um composto ao receptor.

É crucial evitar a introdução de bolhas de ar na reacção em cada poço da placa de 96 poços ao longo deste processo. (As

bolhas na superfície da reacção interrompem o fluxo de luz, afectando a leitura da polarização.) No entanto, também é crucial misturar eficazmente os componentes da reacção após adição ao poço.

Uma mistura padrão 2X de Tampão de Ensaio (Panvera), DTT 10 mM e ES2 40 mM foi preparada em gelo. Também foi preparada em gelo uma mistura reaccional 2X de Tampão de Ensaio (Panvera), e hER- β 20 mM (Panvera) e ES2 40 mM. Foram preparadas diluições do composto de ensaio em dimetilsulfóxido a 30% (v/v)/HEPES 50 mM, pH 7,5. Neste ponto, as diluições eram 40X a concentração final requerida.

A mistura padrão a 50 μ L foi, depois, adicionada a cada poço. A mistura reaccional a 48 μ L foi adicionada a todos os poços. A diluição do composto a 2,5 μ L foi adicionada aos poços apropriados. As misturas reaccionais foram misturadas utilizando uma pipeta manual, foi colocada cobertura de folha de alumínio adesiva na placa e a placa incubada à temperatura ambiente durante 1 hora.

Cada poço da placa foi, depois, lido num Analisador LjL com um comprimento de onda de excitação de 265 nm e um comprimento de onda de emissão de 538.

Compostos representativos da presente invenção foram testados de acordo com os processos descritos nos Exemplos 23-24, acima em relação à ligação aos receptores α e β de estrogénio, com resultados como listados no Quadro 2, abaixo.

Quadro 2

ID Nº	Ligação ao ER-α (nM)	Ligação ao ER-β (nM)
1	2200	> 10 000
3	180	> 10 000
6	> 10000	> 10 000
8	500	500
9	59	690
10	180	500

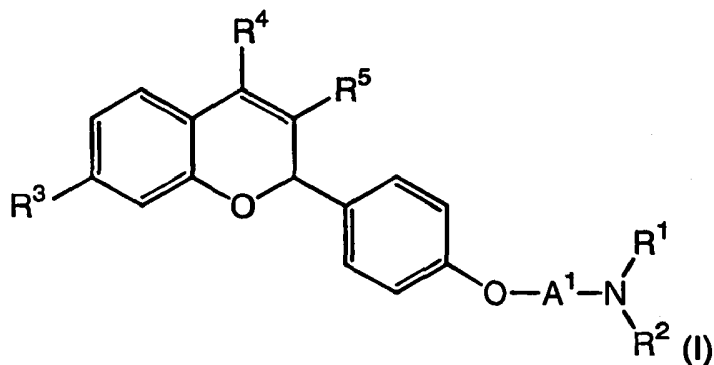
Exemplo 25

Como uma forma de realização específica de uma composição oral, 100 mg do composto preparado como no Exemplo 18 foi formulado com uma quantidade suficiente de lactose finamente dividida para proporcionar uma quantidade total de 580 a 590 mg para encher uma cápsula de gelatina dura de tamanho 0.

Lisboa, 21 de Novembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que

R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} ;

alternativamente, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um anel de 5 até 7 membros seleccionado do grupo consistindo de heteroarilo e heterocicloalquilo; em que o grupo heteroarilo ou heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , carboxilo, amino, alquil C_{1-4} amino, di(alquil C_{1-4})amino, nitro ou ciano;

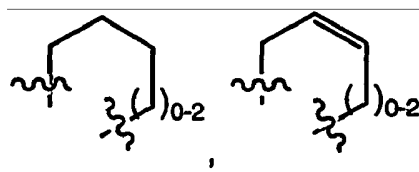
A^1 é -alquil C_{1-4} -;

R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-O-Si(CH_3)_3$ e $-O-Si(t\text{-butil})(CH_3)_2$;

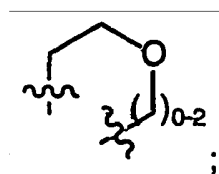
R^4 é seleccionado do grupo consistindo de alquilo C_{1-4} , $-alquilC_{1-4}-OH$, $-alquilC_{1-4}-O-Si(CH_3)_3$, $-O-Si(t\text{-butil})(CH_3)_2$, cicloalquilo C_{5-7} e cicloalcenilo C_{5-7} ;

R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} , $-alquilC_{1-4}-OH$, $-alquilC_{1-4}-O-Si(CH_3)_3$, $-OS-i(t\text{-butil})(CH_3)_2$ e $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$;

alternativamente, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



ou



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto como na Reivindicação 1, em que

R^1 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-2} ;

R^2 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-2} ; alternativamente, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo heteroarilo de 5 até 7 membros ou um heterocicloalquilo saturado de 5 até 7 membros;

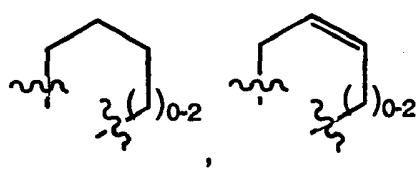
A^1 é -alquil C_{1-4} -;

R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo, alcoxilo C_{1-2} e -O-Si(t-butil $(CH_3)_2$);

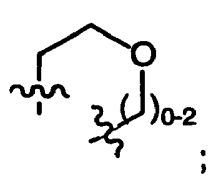
R^4 é seleccionado do grupo consistindo de -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -OH, cicloalquilo C_{5-7} e cicloalcenilo C_{5-7} ;

R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -OH e -CH₂-O-CH₂CH₂-Si(CH₃)₃;

alternativamente, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



ou



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto como na Reivindicação 2, em que

R^1 é alquiloC₁₋₂;

R^2 é alquiloC₁₋₂;

alternativamente, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo heterocicloalquilo saturado de 5 até 7 membros;

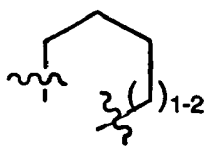
A^1 é -alquilC₁₋₃-;

R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo e -O-Si(t-butil(CH₃)₂);

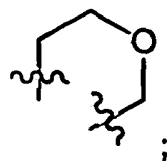
R^4 é seleccionado do grupo consistindo de -alquiloC₁₋₂, -alquilC₁₋₂-OH e cicloalquiloC₅₋₆;

R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, -alquilC₁₋₂-OH e -CH₂-O-CH₂CH₂-Si(CH₃)₃;

alternativamente, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



ou



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Composto como na reivindicação 3, em que

R^1 é metilo;

R^2 é metilo;

alternativamente, R^1 e R^2 são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um grupo seleccionado de piperidinilo ou azepinilo;

A^1 é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^3 é seleccionado do grupo consistindo de hidroxilo e $-\text{O}-\text{Si}(\text{t-butil})(\text{CH}_3)_2$;

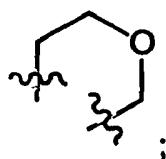
R^4 é seleccionado do grupo consistindo de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ e ciclopentilo;

R^5 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

alternativamente, R^4 e R^5 são tomados em conjunto para formar uma estrutura de anel seleccionado de



ou



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Composto como na Reivindicação 4, seleccionado do grupo consistindo de

5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-1,5-di-hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-8-ol;

4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-8-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-cromen-7-ol;

4-metil-(2*S*)-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2*H*-1-benzopiran-7-ol;

4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol;

3-hidroximetil-4-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-cromen-7-ol;

4-(2-hidroxi-etil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
fenil]-2H-cromen-7-ol;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-
hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol;

2-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-fenil]-4-(2-hidroxi-etil)-
2H-cromen-7-ol;

6-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-
hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol;

4-ciclopentil-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2H-
cromen-7-ol;

4-metil-(2R)-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-3-[[2-
(trimetilsilil)etoxi]metil]- 2H-1-benzopiran-7-ol;

1-(2-{4-[8-(terc-Butil-dimetil-silanoloxi)-1,5-di-
hidro-2H,4H-pirano[3,4-c]cromen-5-il]-fenoxi}-etil)-
piperidina;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composto como na reivindicação 4, seleccionado do grupo
consistindo de 4-metil-(2S)-[4-[2-(1-
piperidinil)etoxi]fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-
2H-1-benzopiran-7-ol; e os seus sais farmacêuticamente
aceitáveis.

7. Composto como na reivindicação 4, seleccionado do grupo consistindo de 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-6,7,8,9,10,11-hexa-hidro-ciclo-hepta[c]cromen-3-ol; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
8. Composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7.
9. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para tratar um distúrbio mediado por, pelo menos, um receptor de estrogénio.
10. Composto da reivindicação 9, em que o receptor de estrogénio é o receptor α de estrogénio.
11. Composto da reivindicação 9, em que o receptor de estrogénio é o receptor β de estrogénio.
12. Composto da reivindicação 9, em que o distúrbio mediado por um receptor de estrogénio é seleccionado do grupo consistindo de ondas de calor, secura vaginal, osteopenia, osteoporose, hiperlipidemia, perda de função cognitiva, doenças cerebrais degenerativas, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares, cancro do tecido da mama, hiperplasia do tecido da mama, cancro do endométrio, hiperplasia do endométrio, cancro da colo do útero, hiperplasia do colo do útero, cancro da próstata, hiperplasia da próstata, endometriose, fibromas uterinos, osteoartrite e contracepção.

13. Composto da reivindicação 9, em que o distúrbio mediado por, pelo menos, um receptor de estrogénio é seleccionado do grupo consistindo de osteoporose, ondas de calor, secura vaginal, cancro da mama e endometriose.
14. Composição farmacêutica da reivindicação 8 para tratar um distúrbio mediado por, pelo menos, um receptor de estrogénio.
15. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para ser utilizado em co-terapêutica com um progestogénio ou um antagonista de progestogénio, para contracepção.
16. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a preparação de um medicamento para tratar: (a) ondas de calor, (b) secura vaginal, (c) osteopenia, (d) osteoporose, (e) hiperlipidemia, (f) perda de função cognitiva, (g) doenças cerebrais degenerativas, (h) doenças cardiovasculares, (i) doenças cerebrovasculares, (j) cancro do tecido da mama, (k) hiperplasia do tecido da mama, (l) cancro do endométrio, (m) hiperplasia do endométrio, (n) cancro da colo do útero, (o) hiperplasia do colo do útero, (p) cancro da próstata, (q) hiperplasia da próstata, (r) endometriose, (s) fibromas uterinos, (t) osteoartrite e (u) para contracepção num indivíduo necessitado daquele.

17. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para o fabrico de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por, pelo menos, um receptor de estrogénio.

Lisboa, 21 de Novembro de 2008

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS DE 2H-CROMENO COMO MODULADORES SELECTIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÉNIO"

A presente invenção refere-se a novos derivados de 2H-cromeno, a composições farmacêuticas que os contêm, à sua utilização no tratamento de distúrbios mediados por um ou mais receptores de estrogénio e a processos para a sua preparação.