

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.11.07	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade(s): 2001.11.19 US 332766 P 2002.03.11 US 363622 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.08.25	(72) Inventor(es): CHARLES WILLIS LUGAR III US BRYAN HURST NORMAN US JEFFREY ALAN DODGE US VENKATESH GARY KRISHNAN US BLAKE LEE NEUBAUER US
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.16 056/2007	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **"BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS COMO AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTOR-BETA DE ESTROGÉNIO"**

(57) Resumo:
BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS COMO AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTOR-BETA DE ESTROGÉNIO

RESUMO**"BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS COMO AGONISTAS SELECTIVOS DE
RECEPTOR-BETA DE ESTROGÉNIO"**

A presente invenção refere-se a derivados de benzopirano substituídos, estereoisómeros, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e a processos para a sua preparação. Os compostos da presente invenção são úteis como agonistas do Receptor β de Estrogénio. Tais agonistas são úteis para o tratamento de doenças medidas pelo Receptor β de Estrogénio tal como cancro da próstata.

DESCRIÇÃO

"BENZOPIRANOS SUBSTITUÍDOS COMO AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTOR-BETA DE ESTROGÉNIO"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos cicloalquil-benzopiranos e a derivados dos mesmos, a composições que contêm esses compostos, ao seu uso como agonistas selectivos do receptor-beta de estrogénio, e ao seu uso no tratamento de doenças mediadas por receptor-beta de estrogénio tais como cancro da próstata, hiperplasia prostática benigna, cancro testicular, cancro ovariano, cancro do pulmão, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas, incontinência urinária, desordens do sistema nervoso central (CNS), desordens do tracto gastrointestinal (GI) e osteoporose.

Os estrogénios desempenham papéis importantes no desenvolvimento e homeostasia dos sistemas reprodutor, nervoso central, esquelético e cardiovascular, quer em indivíduos masculinos quer em femininos. O receptor de estrogénio (ER) é actualmente o único membro da sub-família esteróide dos receptores nucleares que tem diferentes subtipos. Recentemente foi clonada uma nova isoforma do ER, o ER-beta (também conhecido como ER-beta1), a partir de um banco de cDNA de próstata de rato, e que está presente em

próstatas de murino e humanas. Consequentemente, o ER anterior é agora designado como ER-alfa. O ER-alfa e o ER-beta partilham uma elevada homologia de aminoácido, têm afinidades de ligação a 17- β Estradiol (E2) semelhantes, e podem heterodimerizar ou homodimerizar para formarem um complexo de sinalização; Kuiper GG et al., *Endocrinol.* 138: 863-70 (1997); Kuiper GG et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 93: 5925-30 (1996). Embora o E2 active quer o ER-alfa quer o ER-beta, o ER-alfa estimula a transcrição e a proliferação celular, enquanto o ER-beta suprime a activação do ER-alfa. Interessantemente, o 3-beta, 17-beta-androstanediol e a 5-alfa-androstan foram propostos como sendo ligandos endógenos para o ER-beta; Weihua Z. et al. *PNAS* 98: 6330-5 (2001). O 3-beta, 17-beta-androstanediol é um metabólito principal da di-hidrotestosterona (DHT), o andrógeno intracelular activo 5-alfa-reduzido nos órgãos sexuais acessórios masculinos. A activação de ER-beta estimula também um aumento da expressão da glutathione S-transferase e da quinona reductase. Estas duas enzimas têm mostrado possuir propriedades de desintoxicação quimio-protectoras; Chang WY et al., *Prostate* 40: 115-24 (1999); Montano MM et al., *J. Biol. Chem.* 273: 25443-9 (1998).

Com a recente identificação do ER-beta, e o reconhecimento de que o ER-alfa e o ER-beta desempenham diferentes papéis biológicos, moduladores selectivos de ER possuiriam, similarmente, utilidade clínica significativa. Uma vez que o ER-beta é fortemente expresso em vários tecidos incluindo a próstata, a bexiga, o ovário, os

testículos, o pulmão, o intestino delgado, o endotélio vascular e várias partes do cérebro, os compostos que modulam selectivamente o ER-beta seriam de importância clínica no tratamento de uma variedade de estados de doença, tais como cancro da próstata, cancro testicular, cancro ovariano, cancro do pulmão, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas, incontinência urinária, desordens do CNS, desordens do tracto GI e osteoporose. Tais compostos teriam efeito mínimo em tecidos que contêm ER-alfa, e por isso apresentariam diferentes perfis de efeitos secundários. Por conseguinte, agonistas de ER-beta exibiriam diferentes perfis terapêuticos quando comparados com antagonistas ou agonistas de ER-alfa, e seriam preferencialmente benéficos em tecidos que dependam da sinalização de ER-beta.

A patente WO 99/02512 refere-se a uma série de compostos de 2,3-diaril-2H-1-benzopirano, descritos como sendo úteis na prevenção ou tratamento de doenças ou síndromas relacionadas com estrogénio. Este documento não distingue entre ER-alfa e ER-beta.

A WO 01/61665 refere-se a uma série de derivados de 4-benzil-2-fenil cromano, os quais são descritos como tendo afinidade selectiva para o ER-beta.

A glândula da próstata produz componentes que se encontram no sémen e sangue. Alguns destes são peptídeos reguladores. A glândula da próstata contém células do

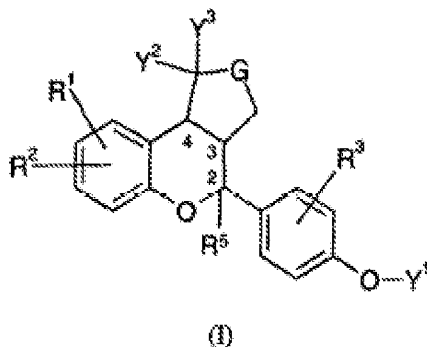
estroma e do epitélio, sendo o último grupo constituído por células colunares secretoras e células basais não secretoras. A proliferação destas células basais, bem como das células do estroma, dá origem a hiperplasia prostática benigna (BPH), a qual é uma doença comum da próstata. A BPH é uma condição progressiva que é caracterizada pelo aumento nodular do tecido prostático resultando na obstrução da uretra. Isto resulta numa maior frequência de micção, não-curia, baixo fluxo de urina, e hesitação ou demora em iniciar o fluxo de urina. Consequências da BPH podem incluir hipertrofia do músculo liso da bexiga, bexiga descompensada e maior incidência de infecção no tracto urinário. O desenvolvimento da BPH é considerado um fenómeno inevitável para a população masculina que envelhece. A BPH é observado em aproximadamente 70% da população do sexo masculino com idade superior a 70. O tratamento com drogas da BPH utiliza actualmente antagonistas alfa-andrenérgicos para o alívio sintomático ou inibidores de esteróide 5-alfa reductase para se reduzir o volume do tecido hiperplástico. Estas abordagens são de benefício terapêutico limitado.

A mortalidade devida ao cancro prostático quando se adopta o estratagema de espera vigilante é geralmente baixa (9%-15%) em homens que têm tumores localizados. Porém, estas taxas pertencem a pacientes com doença localizada; não se aplicam necessariamente a homens mais jovens com risco mais elevado. Os homens mais novos com tumores na fase T1a têm um período projectado de risco mais

longo do que os homens mais velhos na mesma fase da doença e são por isso candidatos para um tratamento potencialmente curativo. Em estudos de espera vigilante, as elevadas taxas de progressão da doença (34%-80%) indicam que poucos cancros da próstata clinicamente evidentes estão dormentes.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzopirano de fórmula (I):



em que

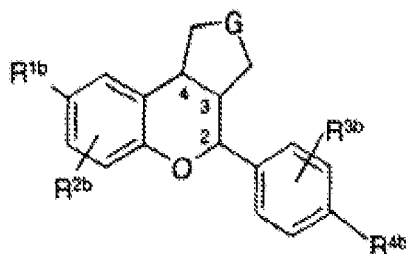
R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um independentemente -H, alquilo C_1-C_6 , -OH, alcoxi C_1-C_6 , halo ou $-CF_3$;

R^5 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são cada um independentemente -H ou alquilo C_1-C_6 ; e G é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$; ou a um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A presente invenção refere-se também a compostos

de fórmula IV:



(IV)

em que

R^{1b} é amido ou hidroxil;

R^{2b} é -H ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{3b} é -H ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{4b} é amido ou hidroxil; e

G é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

ou um a sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Compostos da invenção incluem os seguintes, os quais não devem ser de forma alguma interpretados como limitativos dos compostos incluídos na invenção:

a) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxil-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

b) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-trifluorometil-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

c) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-metil-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

d) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-fluoro-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

e) (±)-2-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

f) (±)-2-(4-hidroxifenil)-7-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

g) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

h) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-heptil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

i) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

j) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

k) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dietil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

l) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

m) (±)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

n) (±)-2-(2-metil-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

o) (±)-2-(4-hidroxifenil)-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

p) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-7-metil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

q) (±)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-hexil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

r) (±)-2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

s) ($\pm$)-2-(4-aminocarbonilfenil)-6-aminocarbonil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

t) ($\pm$)-2-(4-aminocarbonilfenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

u) ($\pm$)-2-(4-hidroxifenil)-6-aminocarbonil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

v) ($\pm$)-2-(4-metoxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

w) ($\pm$)-2-metil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

x) ($\pm$)-2-etil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano,

y) ($\pm$)-2-(1-metiletil)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

um sal farmaceuticamente aceitável ou enantiómero dos mesmos.

Numa concretização adicional, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa concretização adicional, a presente invenção refere-se a métodos médicos de emprego de compostos de fórmula (I) como agonistas do receptor de estrogénio ("ER") beta, posteriormente utilizados para o tratamento de doenças mediadas por ER beta tais como cancro da próstata, hiperplasia prostática benigna, cancro testicular, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas, incontinência urinária, desordens do sistema nervoso central (CNS),

desordens do tracto gastrointestinal (GI) e osteoporose. A invenção proporciona assim o uso de compostos de fórmula (I) no fabrico de um medicamento para o tratamento das ditas doenças.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Conforme usado neste pedido:

a) o termo "amido" refere-se a um grupo aminocarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$);

b) o termo "halo" refere-se a um átomo de flúor, a um átomo de cloro, a um átomo de bromo ou a um átomo de iodo;

b) o termo "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " refere-se a um radical alquilo de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.;

c) o termo "alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ " refere-se a um grupo alcoxi linear ou ramificado contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc.;

d) a designação " " refere-se a uma ligação para a qual a estereoquímica não está designada;

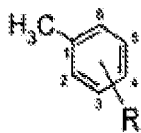
e) a designação " " refere-se a uma ligação que se projecta para a frente do plano da página;

f) a designação " " refere-se a uma ligação que

se projecta para trás do plano da página;

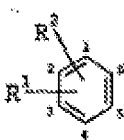
g) conforme usado nas preparações e exemplos, os seguintes termos têm os significados indicados; "ng" refere-se a nanogramas; "µg" refere-se a microgramas; "mg" refere-se a miligramas; "g" refere-se a gramas; "kg" refere-se a quilogramas; "nmole" refere-se a nanomoles; "mmol" refere-se a milimoles; "mol" refere-se a moles; "µL" refere-se a microlitros; "mL" refere-se a mililitros; "L" refere-se a litros; "R_f" refere-se a factor de retenção; "°C." refere-se graus Celsius; "bp" refere-se a ponto de ebulição; "mm Hg" refere-se a pressão em milímetros de mercúrio; "mp" refere-se a ponto de fusão; "dec" refere-se a decomposição; "[α]_D²⁰" refere-se à rotação específica da linha D do sódio a 20°C, obtida numa célula de 1 decímetro; "c" refere-se a concentração em g/mL; "nM" refere-se a nanomolar; "µM" refere-se a micromolar; "mM" refere-se a milimolar, "M" refere-se a molar; "K_i" refere-se a constante de inibição; "K_d" refere-se a constante de dissociação; "psi" refere-se a libras por polegada quadrada; "rpm" refere-se a rotações por minuto; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alta eficiência; "HRMS" refere-se a espectro de massa de elevada resolução; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "salmoura" refere-se a solução aquosa saturada de cloreto de sódio; "L.O.D." refere-se à perda na secagem; "µCi" a microcuries; "i.p." refere-se a intraperitonealmente; "i.v." refere-se a intravenosamente; e "DPM" refere-se a desintegrações por minuto;

h) pela designação



subentende-se que o metilo está ligado à posição 1 e o substituinte ou substituintes representados por R podem estar ligados em qualquer uma das posições 2, 3, 4, 5 ou 6;

i) a designação

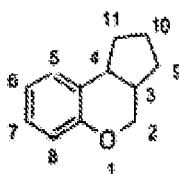


refere-se a um fenilo ou fenilo substituído e subentende-se que qualquer substituinte possa estar ligado a qualquer uma das posições 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Está ainda implícito que quando um dos substituintes está ligado à posição 1, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 2, 3, 4, 5 ou 6, que quando um dos substituintes está ligado à posição 2, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 1, 3, 4, 5 ou 6, que quando um dos substituintes está ligado à posição 3, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 1, 2, 4, 5 ou 6, que quando um dos substituintes está ligado à posição 4, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 1, 2, 3, 5 ou 6, que quando um

dos substituintes está ligado à posição 5, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 1, 2, 3, 4 ou 6, e que quando um dos substituintes está ligado à posição 6, o outro substituinte representado por R pode estar ligado em qualquer uma das posições 1, 2, 3, 4 ou 5;

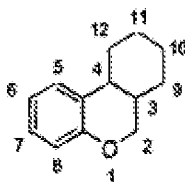
j) o sistema de numeração e designação do sistema de anéis tricíclico de fórmula (I) e fórmula (II) é o seguinte:

quando G é -CH₂-



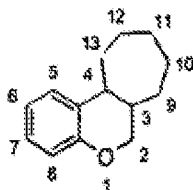
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

quando G é -CH₂-CH₂-



ciclo-hexil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

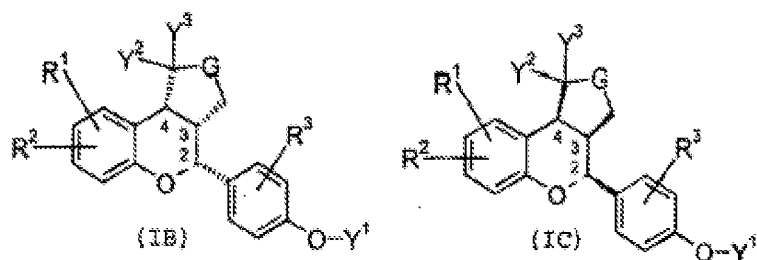
quando G é -CH₂-CH₂-CH₂-



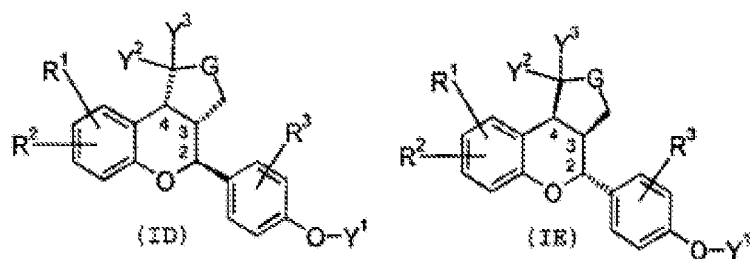
ciclo-heptil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

k) o termo "excesso enantiomérico" ou "ee" refere-se à percentagem em que um enantiómero, E1, está em excesso numa mistura dos dois enantiómeros, E1 mais E2, tal que $\{(E1-E2) \div (E1+E2)\} \times 100 = ee$;

Os compostos usados no método da presente invenção podem ter um ou mais centros assimétricos. Como consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem como racematos e como enantiómeros individuais, e também como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todas as formas assimétricas, isómeros individuais e combinações dos mesmos, estão dentro do âmbito da presente invenção. Os três centros quirais principais, indicados como 2, 3 e 4, são ilustrados na fórmula (I). A estereoquímica relativa preferida de compostos de fórmula (I) é quando os centros quirais 2, 3 e 4 estão todos na configuração cis, conforme demonstrado pelas fórmulas IB e IC abaixo:



Para o fim desta invenção, um composto designado por "racémico IB" ou "racémico IC", ou a sua estrutura, indica uma estrutura racémica do composto IB e IC. Além disso, para o fim desta invenção, um composto designado por "racémico ID" ou "racémico IE", ou a sua estrutura conforme abaixo apresentado, indica uma estrutura racémica do composto ID e IE.



Para se preparar, de forma preferencial, um isómero óptico face ao seu enantiómero, estão disponíveis várias vias. Como um exemplo, pode-se preparar uma mistura de enantiómeros, e em seguida podem-se separar os dois enantiómeros. Um método geralmente empregue para a separação de uma mistura racémica é o uso de cromatografia líquida quiral de alta eficiência. Mais detalhes sobre a resolução de misturas enantioméricas podem ser encontrados em J. Jacques et al., *Enantiomers, Racemates, and*

Resolutions, (1991). O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos" refere-se a um sal de adição de ácido ou a um sal de adição de base.

Pretende-se que a expressão "sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis" se aplique a qualquer sal de adição de ácido não tóxico, orgânico ou inorgânico, dos compostos básicos representados pela fórmula (I). Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, e sais metálicos ácidos tais como mono-hidrogeno-ortofosfato de sódio e hidrogenossulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os ácidos mono-, di- e tri-carboxílicos. Ilustrativos de tais ácidos são, por exemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxibenzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzóico, p-toluenossulfónico, e ácidos sulfónicos tais como ácido benzenossulfónico, ácido metanossulfónico e ácido 2-hidroxietanossulfónico. Tais sais podem existir numa forma hidratada ou substancialmente anidra. Em geral, os sais de adição de ácido destes compostos são solúveis em água e em vários solventes orgânicos hidrófilos, e em comparação com as suas formas básicas livres, demonstram geralmente pontos de fusão mais elevados.

Pretende-se que a expressão "sais de adição de

base farmacêuticamente aceitáveis" se aplique a qualquer sal de adição de base não tóxico, orgânico ou inorgânico, dos compostos representados pela fórmula (I). Bases ilustrativas que formam sais adequados incluem hidróxidos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, tais como hidróxidos de sódio, potássio, cálcio, magnésio ou bário; amoníaco e aminas orgânicas alifáticas, alicíclicas ou aromáticas, tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina e picolina. Com esses compostos podem-se formar quer os sais mono-básicos, quer os di-básicos.

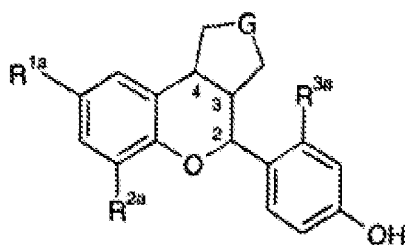
Seguidamente são proporcionadas concretizações preferidas da fórmula (I):

- (1) Compostos nos quais os centros quirais designados como 2, 3 e 4 estão todos na posição cis;
- (2) São preferidos compostos nos quais G é $-\text{CH}_2-$;
- (3) São preferidos compostos nos quais Y^2 e Y^3 são ambos $-\text{H}$;
- (4) São preferidos compostos nos quais um de R^1 e R^2 é $-\text{OH}$;
- (5) São preferidos compostos nos quais R^3 é $-\text{H}$;
- (6) São preferidos compostos nos quais Y^1 é $-\text{H}$;
- (7) São preferidos compostos nos quais um de R^1 e R^2 é $-\text{OH}$ e o outro é $-\text{H}$.

Subentende-se que podem ser seleccionadas outras concretizações preferidas da fórmula (I), requerendo-se uma ou mais das concretizações preferidas anteriores. Por exemplo, as limitações de (1) podem ser combinadas com as

limitações de (2); as limitações de (3) podem ser combinadas com as limitações de (4); as limitações de (1), (2), (3), (5), (6), e (7) podem ser combinadas; entre outras.

Outra concretização da presente invenção são compostos com a fórmula III:



III

em que

R^{1a} é $-H$, $-OH$ ou $-F$;

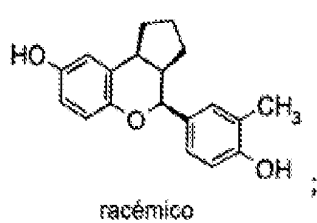
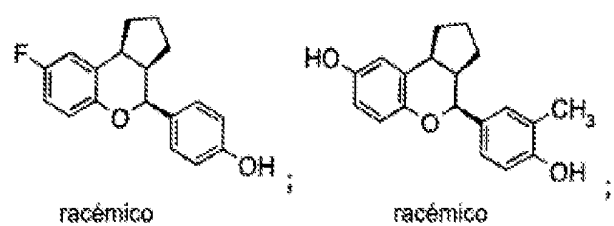
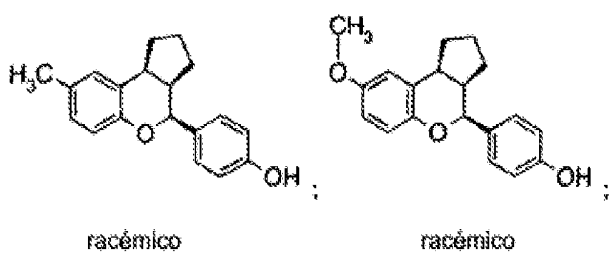
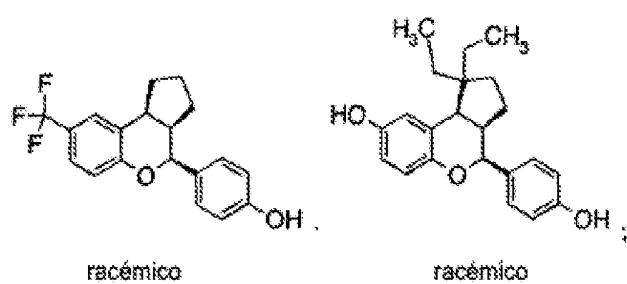
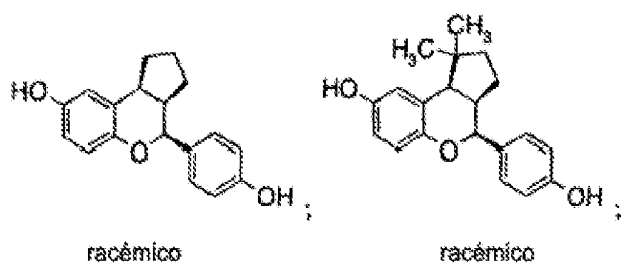
R^{2a} é $-H$, $-CH_3$ ou $-OCH_3$;

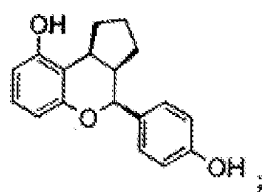
R^{3a} é $-H$ ou $-CH_3$;

G é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

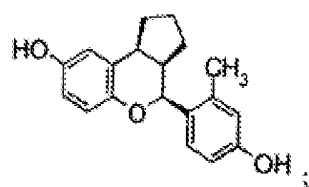
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Exemplos ilustrativos dos compostos abrangidos pela presente invenção incluem as misturas racêmicas e os enantiómeros específicos dos seguintes compostos:

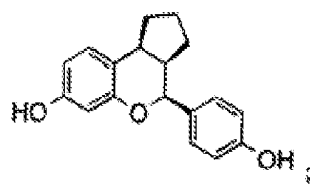




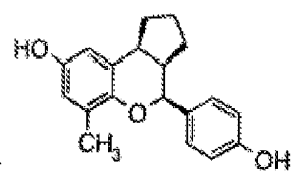
racémico



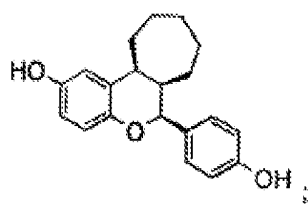
racémico



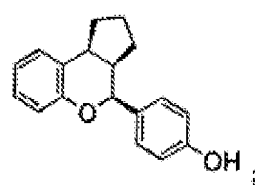
racémico



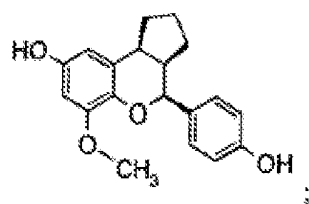
racémico



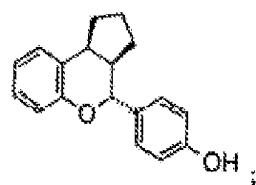
racémico



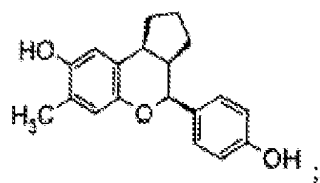
racémico



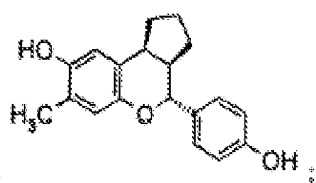
racémico



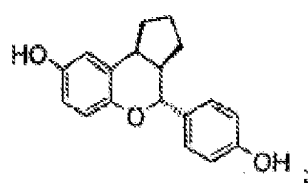
racémico



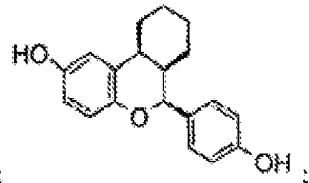
racémico



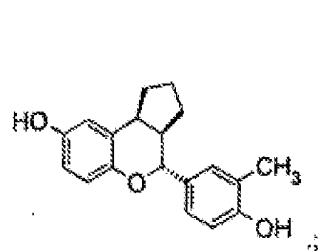
racémico



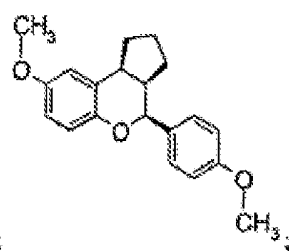
racémico



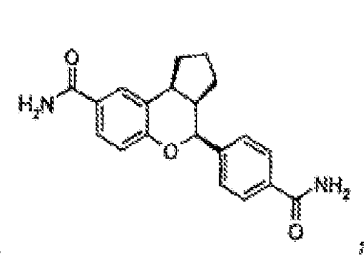
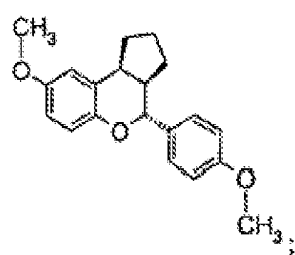
racémico



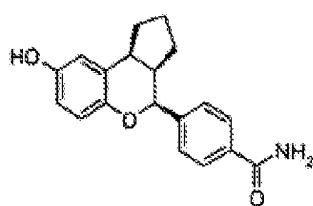
racémico



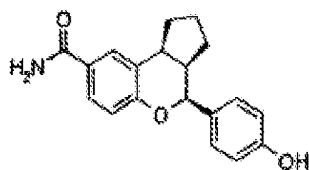
racémico



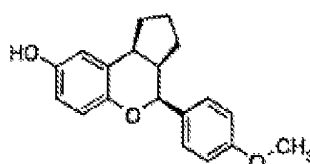
racémico



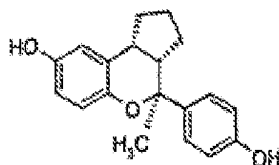
racémico



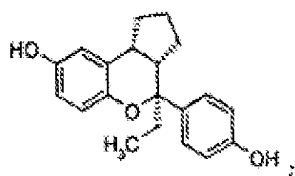
racémico



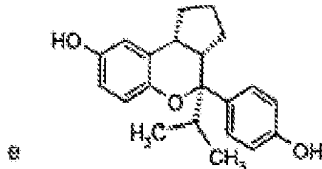
racémico



racémico



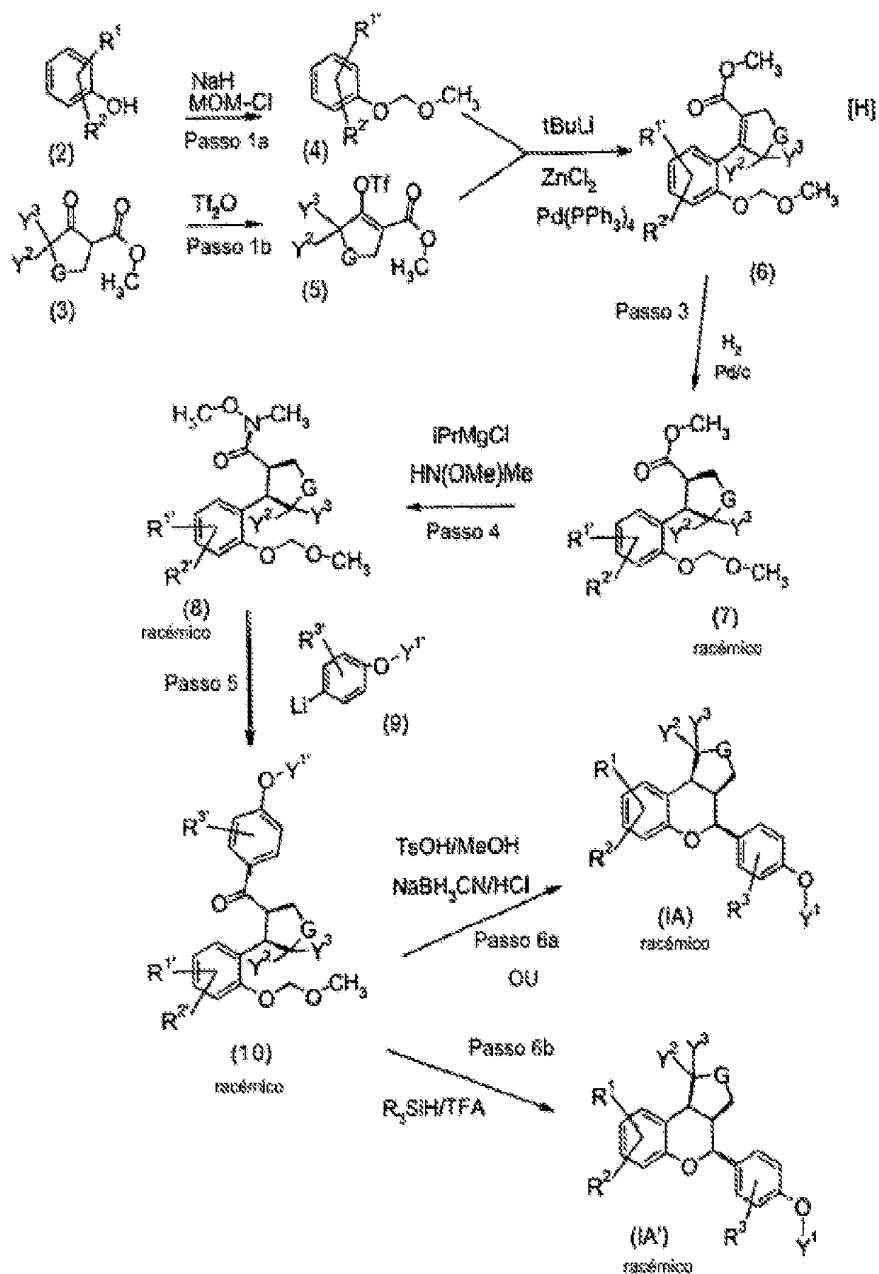
racémico



racémico

Esquemas Reaccionais

Os compostos de fórmula (I) e os intermediários dos mesmos podem ser preparados conforme descrito nos Esquemas Reaccionais A a D, abaixo indicados. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, foram previamente definidos. Os reagentes e os materiais de partida podem ser facilmente obtidos por um indivíduo de perícia vulgar na área.

ESQUEMA A

Da forma como são aqui usados, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $Y^{1'}$ correspondem aos substituintes R^1 , R^2 , R^3 e Y^1 , respectivamente, excepto quando os substituintes R^1 , R^2 e R^3 forem hidroxí e o substituinte Y^1 for $-H$ (fazendo do grupo

-O-Y¹ um hidroxí). Nestes casos, o grupo hidroxí correspondente é protegido com um éter alcoximetílico, tal como metoximetilo ("MOM") ou metoxietoximetilo ("MEM").

No Esquema reaccional A, passo 1a, os grupos hiroxi no fenol de fórmula (2) são protegidos com um grupo protector apropriado para proporcionarem o fenol protegido de fórmula (4) utilizando-se técnicas e procedimentos bem conhecidos de um indivíduo de perícia vulgar na área. Por exemplo, o fenol de fórmula (2) é combinado com uma suspensão que compreende um solvente anidro apropriado tal como dimetilformamida (DMF) anidra e uma base forte adequada, tal como um hidreto metálico, de preferência hidreto de sódio. A esta suspensão é adicionada uma certa quantidade de cloreto de éter alcoximetílico, preferencialmente MOM-Cl, a qual corresponde uma quantidade aproximadamente equimolar, dependendo do número de grupos hidroxí a serem protegidos no fenol de fórmula (2). A reacção pode ser conduzida à temperatura ambiente durante um período de tempo que varia entre cerca de 30 minutos e cerca de 2 dias. A reacção é em seguida bruscamente arrefecida/terminada com água e um éter apropriado, tal como éter dietílico ou EtOAc, e a camada orgânica lavada com uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio ou NaHCO₃, e salmoura. O fenol protegido de fórmula (4) pode ser isolado e purificado através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, passo 1b, um 2-oxocicloalcano-carboxilato de fórmula (3) é activado via triflato para proporcionar o cicloalcano carboxilato activado de fórmula (5) utilizando-se procedimentos e técnicas bem conhecidos na área; G. T. Crisp et al., J. Org. Chem. 57, 6972-6975 (1992). Por exemplo, um metil-2-oxocicloalcanocarboxilato de fórmula (3) é dissolvido sob condições anidras num solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, diclorometano, acetona, acetato de etilo, tolueno ou éter dietílico, e contactado com um agente de activação apropriado, tal como anidrido triflico. A reacção é levada a cabo na presença de uma base, tal como N-metilmorfolina, carbonato de sódio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, piridina ou 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridina. A reacção é geralmente levada a cabo a temperaturas entre -78°C e a temperatura ambiente. Geralmente, as reacções requerem 1 a 24 horas. A reacção pode então ser bruscamente arrefecida. O produto de fórmula (5) pode ser isolado e purificado através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, passo 2, o fenol protegido de fórmula (4) é acoplado com o cicloalcano carboxilato activado de fórmula (5) para proporcionar o produto acoplado de fórmula (6). Por exemplo, a reacção de acoplamento é conduzida na presença de butil lítio, cloreto de zinco e uma espécie de Pd. A reacção é preferencialmente levada a cabo num solvente apropriado tal como tetra-

hidrofurano (THF), e pode inicialmente ser conduzida sob condição anidra. Preferencialmente, o fenol protegido de fórmula (4) é dissolvido num solvente apropriado tal como THF, tratado com butil lítio a temperatura reduzida, depois adiciona-se cloreto de zinco num solvente e deixa-se que a temperatura suba até à temperatura ambiente. A espécie de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0), é adicionada juntamente com o cicloalcano carboxilato activado de fórmula (5), e a temperatura é preferencialmente aumentada até à temperatura de refluxo do solvente durante um período de tempo entre cerca de 6 a 24 horas. O produto acoplado de fórmula (6) pode ser isolado e purificado através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, passo 3, o produto acoplado de fórmula (6) é reduzido com um agente redutor apropriado para proporcionar o produto reduzido de fórmula (7) utilizando-se técnicas e procedimentos bem conhecidos na área. Por exemplo, o produto acoplado de fórmula (6) é posto em contacto com um agente redutor apropriado, tal como uma espécie de paládio, preferencialmente carvão com 5% ou 10% de paládio, num solvente ou mistura de solventes apropriado, tal como metanol. A reacção é preferencialmente levada a cabo na presença de uma base adequada, tal como uma trialkilamina, mais preferencialmente trietilamina. A mistura reaccional é depois aquecida até uma temperatura entre cerca de 30°C e próxima da temperatura de refluxo,

durante um período de tempo entre cerca de 2 a 24 horas. O produto reduzido de fórmula (7) pode ser isolado e purificado através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, passo 4, o produto reduzido de fórmula (7) pode ser convertido na amida de Weinreb de fórmula (8). Esta reacção pode ser efectuada utilizando-se uma reacção do tipo descrito por J. M. Williams et al., Tetrahedron Letters 36, 5461-5464 (1995). Por exemplo, o produto reduzido de fórmula (7) é combinado com cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina num solvente aprótico apropriado, tal como tetra-hidrofurano, preferencialmente sob condições anidras, e arrefecido até uma temperatura entre cerca de 0°C e cerca de -30°C, mais preferencialmente em torno de -10°C. Em seguida é adicionado um reagente de Grignard apropriado, preferencialmente cloreto de isopropil magnésio, numa razão molar de cerca de 1,5, e a mistura reaccional é agitada durante cerca de 15 minutos a 2 horas. A reacção é então terminada com uma fonte de protões tal como, por exemplo, cloreto de amónio saturado. A amida de Weinreb de fórmula (8) pode ser isolada e purificada através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

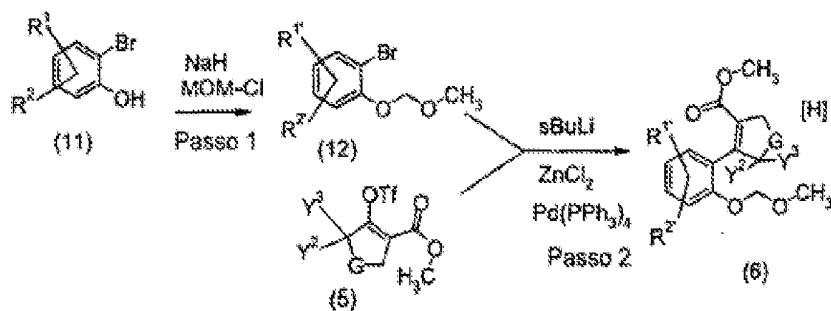
No Esquema A, passo 5, a amida de Weinreb de fórmula (8) é combinada com o aril lítio de fórmula (9)

para formar a cetona de fórmula (10). Por exemplo, o aril lítio de fórmula (9) é adicionado a uma solução da amida de Weinreb de fórmula (8) num solvente aprótico apropriado, tal como THF anidro, arrefecido até uma temperatura entre cerca de -20°C e cerca de 5°C , de preferência 0°C , e agitado durante um período de tempo entre cerca de 15 minutos a 3 horas. A reacção é em seguida terminada com uma fonte de protões, tal como, por exemplo, bicarbonato de sódio saturado. A cetona de fórmula (10) pode ser isolada e purificada através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema A, passo 6a ou 6b, a cetona de fórmula (10) é submetida a uma ciclização catalisada por ácido, seguida de redução do hemicetal resultante, para proporcionar um composto de fórmula (IA ou IA'), que representa a mistura racémica de um composto de fórmula (I). Por exemplo, no passo 6a, adiciona-se ácido p-toluenossulfónico em proporções aproximadamente equimolares à cetona de fórmula (10) num solvente de álcool apropriado, tal como metanol anidro. A mistura é em seguida aquecida a uma temperatura entre 40°C e 60°C , preferencialmente 50°C , durante um período de tempo entre 12 a 24 horas, de preferência 18 horas. A reacção é depois arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionado um agente redutor apropriado, tal como cianoboro-hidreto de sódio, juntamente com um indicador apropriado, tal como verde de bromocreosol, num procedimento semelhante ao descrito por

A. Srikrishna et al., Tetrahedron, vol.51, no. 11, pp.3339-3344, 1995. Em seguida adiciona-se lentamente metanol saturado com ácido clorídrico até que se mantenha uma cor amarela. A reacção é agitada durante cerca de 1 a 2 horas após o ponto final de mudança de cor. A reacção é depois terminada com um aceitador de protões apropriado, tal como bicarbonato de sódio saturado. Este conjunto de condições reaccionais para o passo 6a resultará numa configuração cis dos centros quirais (por exemplo, os compostos em IB ou IC). As condições R3SiH/TFA do passo 6b resultarão numa configuração trans dos centros quirais (por exemplo, os compostos em ID ou IE). O produto de fórmula (IA) ou (IA') pode então ser isolado e purificado através de técnicas bem conhecidas na área, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

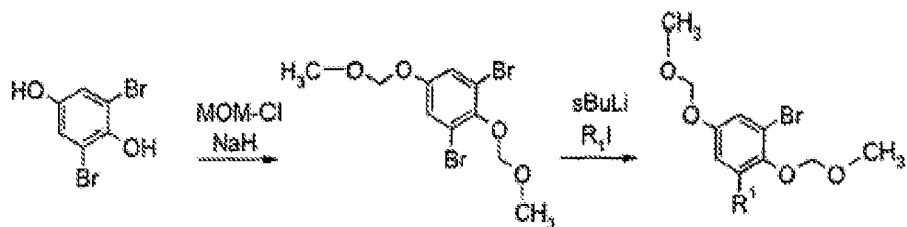
Alternativamente, o produto acoplado de fórmula (6) pode ser sintetizado conforme descrito no Esquema reaccional B. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, foram previamente definidos. Os reagentes e os materiais de partida podem ser facilmente obtidos por um indivíduo de perícia vulgar na área.

ESQUEMA B

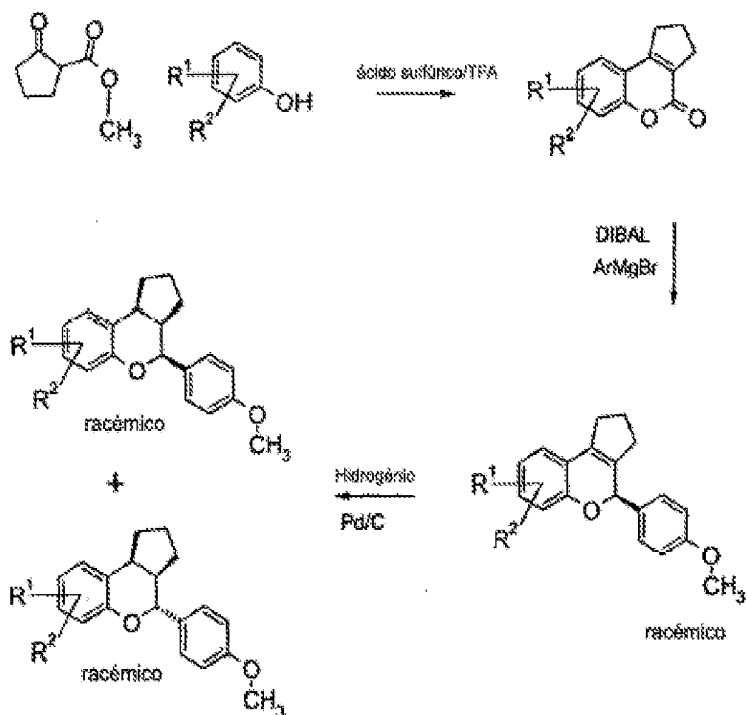
No Esquema B, passo 1, os grupos hidroxi no bromofenol de fórmula (11) são protegidos com um grupo protector apropriado para se obter o bromofenol protegido de fórmula (12) utilizando-se técnicas e procedimentos conforme exposto no Esquema A, passo 1a.

No Esquema B, passo 2, o bromofenol protegido de fórmula (12) é acoplado com o cicloalcano carboxilato activado de fórmula (5) para se obter o produto acoplado de fórmula (6) de acordo com as técnicas e procedimentos expostos no Esquema A, passo 2.

Um método alternativo para se proporcionarem os intermediários bromo-substituídos específicos é proporcionado no esquema C.

ESQUEMA C

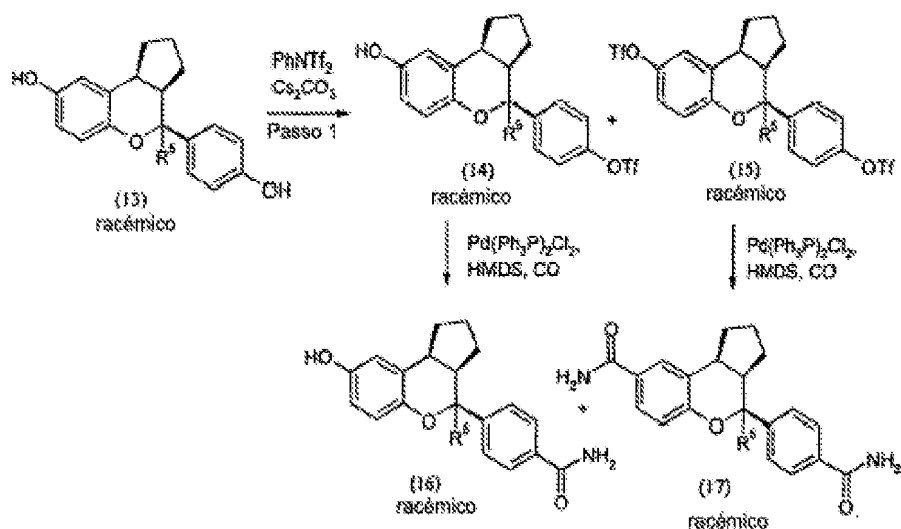
Adicionalmente, compostos específicos de fórmula (I) nos quais Y^1 é metilo podem ser preparados de acordo com Esquema o D.

ESQUEMA D

Adicionalmente, compostos amido de fórmula (II),

conforme ilustrado nas fórmulas (16) e (17), podem ser sintetizados conforme descrito no esquema E. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, foram previamente definidos.

ESQUEMA E

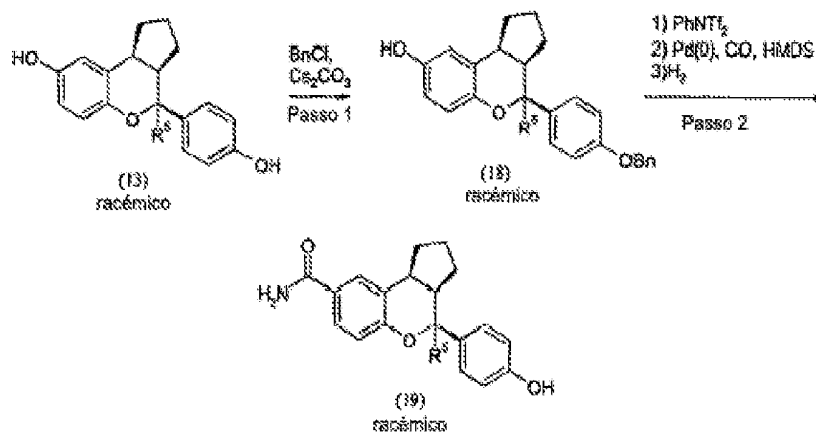


Os reagentes e os materiais de partida podem ser facilmente obtidos por um indivíduo de perícia vulgar na área. No esquema E, passo 1, um di-hidroxi de fórmula (13) pode ser convertido numa mistura do monotriflato de fórmula (14) e do ditriflato de fórmula (15). A mistura resultante pode ser separada utilizando-se cromatografia convencional. No esquema E, passo 2, o monotriflato de fórmula (14) e o ditriflato de fórmula (15) são acoplados de forma cruzada sob condições de carbonilação catalisada por paládio com 1,1,1,3,3,3-hexametildisililazano para originarem as

carboxamidas de fórmulas (16) e (17).

Adicionalmente, o amido de fórmula (19) pode ser sintetizado conforme descrito no esquema F. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, foram previamente definidos.

ESQUEMA F

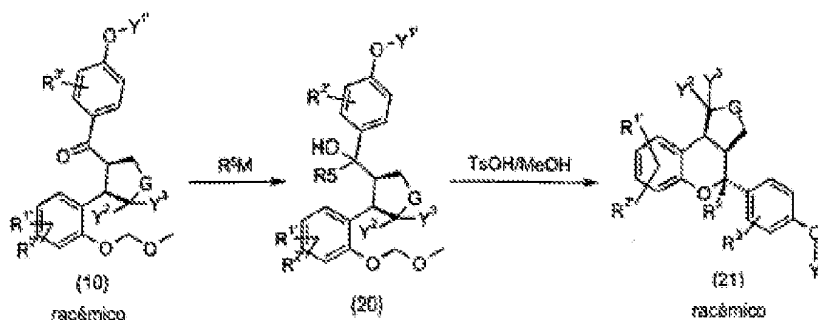


Os reagentes e os materiais de partida podem ser facilmente obtidos por um indivíduo de perícia vulgar na área. No esquema F, passo 1, o di-hidroxi de fórmula (13) pode ser selectivamente convertido no éter benzílico de fórmula (18). No esquema F, passo 2, o fenol restante é triflado, sendo em seguida imediatamente acoplado de forma cruzada sob condições idênticas às do esquema E, passo 2. Finalmente, o grupo benzilo é removido para originar a carboxamida de fórmula (19) após purificação por HPLC.

Adicionalmente, compostos nos quais R^5 é alquilo

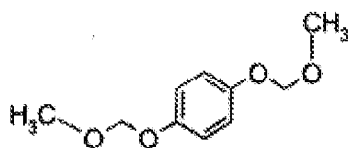
C₁-C₆ podem ser preparados conforme descrito no Esquema G.

ESQUEMA G



No Esquema G, a cetona de fórmula (10) reage com um reagente organometálico de alquilo, tal como metil lítio ou brometo de etil magnésio, para se formarem álcoois terciários de fórmula (20). Nas condições ácidas descritas no Esquema A, passo 6a, os álcoois terciários formam benzopiranos de fórmula (21).

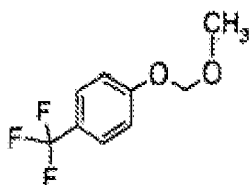
Preparação 1



Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 3,81 g, 95,45 mmol) em DMF anidro (50 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de hidroquinona (5,00 g, 45,45 mmol) em DMF anidro (50 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo

(7,2 mL, 95,45 mmol) gota a gota, notando-se libertação adicional de gás. Deixe que a reação aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 1 (5,64 g, 63%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,97 (s, 4H), 5,11 (s, 4H), 3,47 (s, 6H).

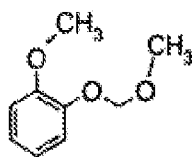
Preparação 2



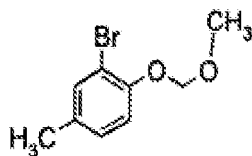
Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,67 g, 16,67 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de α,α,α -triflourometil-p-creosol (2,50 g, 15,15 mmol) em DMF anidro (25 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (1,3 mL, 16,67 mmol) gota a gota. Deixe que a reação aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob

vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 2 (2,50 g, 80%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,25 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,83 (d, $J = 8,3$, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,19 (s, 3H).

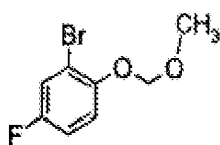
Preparação 3



Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,89 g, 22,17 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de gualacol (2,50 g, 20,16 mmol) em DMF anidro (25 mL). Adicione a esta suspensão cloreto de metoximetilo (1,7 mL, 22,17 mmol) gota a gota. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 3 (2,22 g, 66%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,97-6,89 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

Preparação 4

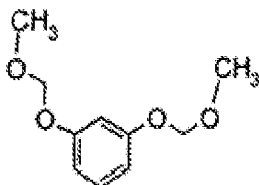
Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,41 g, 10,30 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de 2-bromo-4-metilfenol (2,50 g, 14,71 mmol) em DMF anidro (25 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (0,78 mL, 10,30 mmol) gota a gota. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 4 (2,45 g, 72%) como um óleo límpido.

Preparação 5

Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,58 g, 14,40 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma

solução 2-bromo-4-fluorofenol (2,50 g, 13,09 mmol) em DMF anidro (25 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (1,1 mL, 14,40 mmol) gota a gota. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 5 (2,71 g, 88%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,40-7,35 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

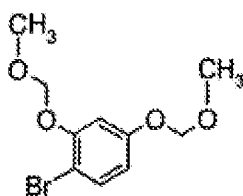
Preparação 6



Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,90 g, 47,68 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de resorcinol (2,50 g, 22,70 mmol) em DMF anidro (25 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (3,6 mL, 47,68 mmol) gota a gota, notando-se libertação adicional de gás. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter

dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 6 (2,49 g, 55%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,20 (t, $J = 8,2$, 1H), 6,74-6,68 (m, 3H), 5,16 (s, 4H), 3,48 (s, 6H). MS calculado 198,2; MS (M+1) 199,0.

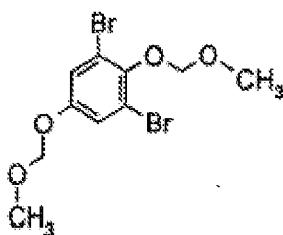
Preparação 7



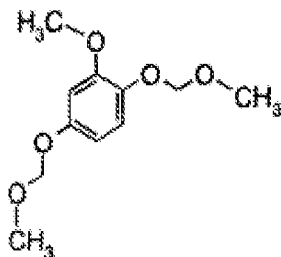
Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,11 g, 27,78 mmol) em DMF anidro (25 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de 4-bromoresorcinol (2,50 g, 13,22 mmol) em DMF anidro (25 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (2,1 mL, 27,78 mmol) gota a gota, notando-se libertação adicional de gás. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 7 (2,46 g, 67%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,40

(d, $J = 7,8$, 1H), 6,87 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,63 (dd, $J = 2,7$, 7,8, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). MS calculado 277,12; MS (M+1) 277,2, 279,2.

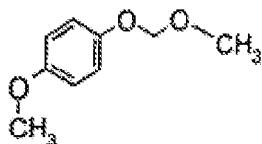
Preparação 8



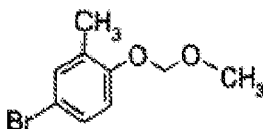
Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,58 g, 39,21 mmol) em DMF anidro (50 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de 2,6-dibromo-hidroquinona (5,00 g, 18,67 mmol) em DMF anidro (50 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (3,0 mL, 39,21 mmol) gota a gota, notando-se libertação adicional de gás. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 8 (3,49 g, 53%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,23 (s, 2H), 5,10 (s, 4H), 3,46 (s, 6H).

Preparação 9

Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 3,00 g, 74,92 mmol) em DMF anidro (50 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de metoxi-hidroquinona (5,00 g, 35,67 mmol) em DMF anidro (50 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (5,2 mL, 74,92 mmol) gota a gota, notando-se libertação adicional de gás. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 9 (5,84 g, 72%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,05 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,63 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,55 (dd, $J = 9,0$, 2,7, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

Preparação 10

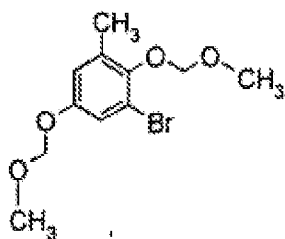
Agite uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 3,54 g, 88,61 mmol) em DMF anidro (100 mL) sob atmosfera de azoto a 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de 4-metoxifenol (10,00 g, 80,55 mmol) em DMF anidro (50 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (6,7 mL, 88,61 mmol) gota a gota. Deixe que a reacção aqueça até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e adicione éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 10 (11,55 g, 85%) como um óleo límpido.

Preparação 11

A uma suspensão, lavada com hexano, de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,64 g, 68,2 mmol) em THF

anidro (70 mL), sob uma atmosfera de azoto e à temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 4-bromo-2-cresol (10,6 g, 56,8 mmol) mais brometo de metoximetilo (5,6 mL, 68,2 mmol) em THF anidro (30 mL). Após agitação durante 18 h, a mistura foi repartida entre bicarbonato de sódio aquoso diluído e éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob vácuo para originar a Preparação 11 (12,74 g, 97%) como um óleo límpido.

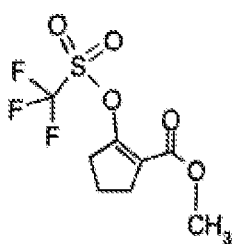
Preparação 12



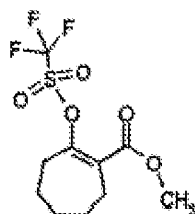
Arrefeça uma solução da Preparação 8 (1,00 g, 2,81 mmol) até -78 °C e adicione, gota a gota, s-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 2,10 mL, 2,81 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, depois adicione iodeto de metilo (0,18 mL, 2,81 mmol) e agite durante a noite, deixando aquecer até à temperatura ambiente. Arrefeça bruscamente com bicarbonato de sódio saturado e adicione acetato de etilo. Lave com salmoura, seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 10%/hexano para originar a

Preparação 12 (0,66 g, 81%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,12 (d, $J = 2,9$, 1H), 6,83 (d, $J = 2,9$, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS calculado 291,1; MS(M+1) 291,2, 293,2.

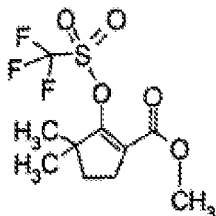
Preparação 13



Esta preparação foi efectuada de acordo com J. Org. Chem. 57, 1992, 6972-6975. Agite uma solução de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (10,0 g, 70,42 mmol) em diclorometano anidro (300 mL) arrefecida até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione diisopropiletilamina (61,5 mL, 352,1 mmol) e anidrido triflico (14,2 mL, 84,51 mmol). Agite a mistura reaccional durante 16 horas, deixando-a aquecer até à temperatura ambiente. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e lave com ácido cítrico a 10% seguido por salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 13 (12,0 g, 63%) como um óleo escuro que é usado sem purificação adicional. ^1H NMR (CDCl_3): 3,79 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 2H).

Preparação 14

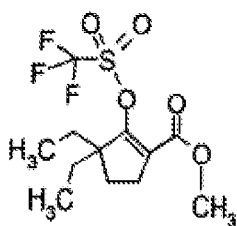
Usando-se um método semelhante para a preparação da Preparação 13, com a exceção de se usar 2-oxo-1-cicloheptanocarboxilato de metilo (5,00 g, 29,37 mmol) para originar a Preparação 14 (4,34 g, 49%) como um óleo escuro.

Preparação 15

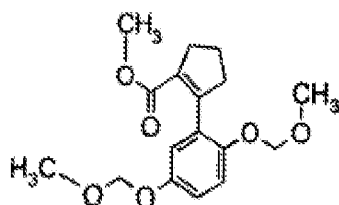
Agite uma solução de 2-oxo-5,5-dimetil-ciclopentanocarboxilato de metilo (J. Chem. Soc., 1996, 1539-1540) (0,85 g, 5,00 mmol) em diclorometano anidro (15 mL) arrefecida até -78 °C e adicione diisopropiletilamina (4,4 mL, 25,00 mmol) e anidrido triflico (1,0 mL, 6,00 mmol). Agite a mistura reaccional durante 16 horas, deixando-a aquecer até à temperatura ambiente. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e lave com ácido cítrico a 10% seguido por salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia

flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 15 (1,16 g, 77%) como um óleo escuro que é usado sem purificação adicional. ^1H NMR (CDCl_3): 3,78 (s, 3H), 2,64 (t, $J = 7,1$, 2H), 1,83 (t, $J = 7,1$, 2H), 1,18 (s, 6H).

Preparação 16



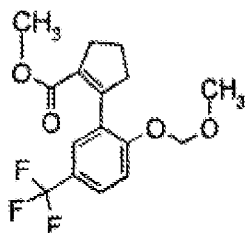
Agite uma solução de 2-oxo-5,5-dietilciclopentanocarboxilato de metilo (J. Chem. Soc., 1996, 1539-1540) (2,94 g, 14,85 mmol) em diclorometano anidro (100 mL) arrefecida até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione diisopropiletilamina (13,0 mL, 74,25 mmol) e anidrido triflico (3,0 mL, 17,82 mmol). Agite a mistura reaccional durante 16 horas, deixando-a aquecer até à temperatura ambiente. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e lave com ácido cítrico a 10% seguido por salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 16 (3,96 g, 82%) como um óleo escuro que é usado sem purificação adicional. ^1H NMR (CDCl_3): 3,78 (s, 3H), 2,60 (t, $J = 7,4$, 7,8, 2H), 1,83 (t, $J = 7,8$, 7,1, 2H), 1,46 (q, $J = 7,4$, 7,4, 7,4, 4H), 0,91 (t, $J = 7,4$, 7,4, 6H).

Preparação 17

Arrefeça uma solução da Preparação 1 (0,95 g, 4,81 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78 °C e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 2,8 mL, 4,81 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 4,8 mL, 4,81 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (0,88 g, 3,21 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,37 g, 0,32 mmol) em THF anidro (25 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 17 (0,56 g, 55%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,04 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,90 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 6,81 (d, $J = 3,1$, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 8,6$, 8,2, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H). MS calculado 322,2;

MS (M+1) 323,1.

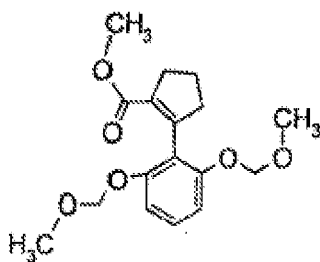
Preparação 18



Arrefeça uma solução da Preparação 2 (2,50 g, 12,14 mmol) em THF anidro (40 mL) até -78 °C e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 7,9 mL, 13,35 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 12,1 mL, 12,14 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (3,32 g, 12,14 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,70 g, 0,61 mmol) em THF anidro (40 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 18 (2,87 g, 72%) como um óleo límpido. ¹H NMR (CDCl₃): 7,49 (dd, J = 1,9, 8,2, 1H), 7,37

(d, $J = 2,3$, 1H), 7,20 (d, 8,6, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 7,4$, 7,8, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H). MS calculado 330,1; MS (M+1) 331,1.

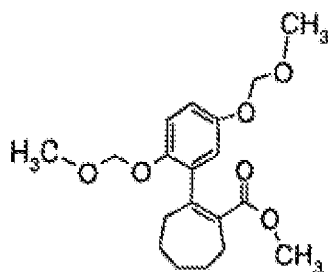
Preparação 19



Arrefeça uma solução da Preparação 6 (2,49 g, 12,57 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78°C e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 7,4 mL, 12,57 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0°C . Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 12,6 mL, 12,57 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (2,30 g, 8,38 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,48 g, 0,41 mmol) em THF anidro (25 mL) e aqueça a solução resultante a 50°C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para

originar a Preparação 19 (1,70 g, 41%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 7,15 (t, $J = 8,2, 8,6$, 1H), 6,78 (d, $J = 8,2$, 2H), 5,09 (bs, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,04-1,99 (m, 2H). MS calculado 322,1; MS ($M+1$) 323,1.

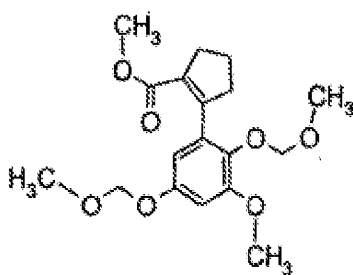
Preparação 20



Arrefeça uma solução da Preparação 1 (2,00 g, 10,13 mmol) em THF anidro (25 mL) até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 5,9 mL, 10,13 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 10,1 mL, 10,13 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 14 (2,04 g, 6,75 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,40 g, 0,34 mmol) em THF anidro (25 mL) e aqueça a solução resultante a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre

sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 20 (2,13 g, 90%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 6,98 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,85 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 6,65 (d, $J = 3,1$, 1H), 5,10 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 4H). MS calculado 350,1; MS (M+1) 351,1.

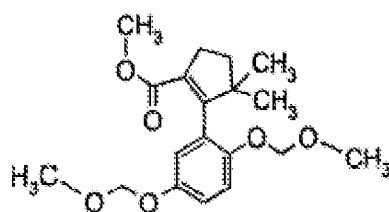
Preparação 21



Arrefeça uma solução da Preparação 9 (2,18 g, 9,56 mmol) em THF anidro (40 mL) até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 6,2 mL, 10,52 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 9,6 mL, 9,56 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (2,62 g, 9,56 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,55 g, 0,48 mmol) em THF anidro (40 mL) e aqueça a solução resultante a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura

ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 21 (0,62 g, 18%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 6,57 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,40 (d, $J=2,7$, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). MS calculado 352,1; MS (M+1) 353,1.

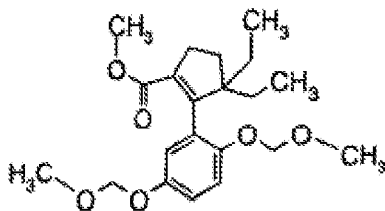
Preparação 22



Arrefeça uma solução da Preparação 1 (1,13 g, 5,71 mmol) em THF anidro (40 mL) até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione t-BuLi (1,7 M em pentano, 3,4 mL, 5,71 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 5,7 mL, 5,71 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 15 (1,15 g, 3,80 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,55 g, 0,48 mmol) em THF anidro (40 mL) e aqueça a solução resultante a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16

horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 22 (0,42 g, 32%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 7,05 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,92 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 6,62 (d, $J = 3,1$, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 7,0$, 7,4, 2H), 1,86 (t, $J = 7,4$, 7,0, 2H), 1,59 (bs, 6H). MS calculado 350,1; MS ($M+1$) 351,1.

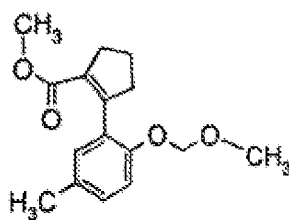
Preparação 23



Arrefeça uma solução da Preparação 1 (3,64 g, 18,38 mmol) em THF anidro (50 mL) até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicione $t\text{-BuLi}$ (1,7 M em pentano, 3,4 mL, 5,71 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 10,8 mL, 18,38 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 16 (3,96 g, 12,25 mmol) e tetraquis-

(trifenilfosfina)Pd(0) (0,71 g, 0,61 mmol) em THF anidro (50 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 23 (3,30 g, 84%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 7,05 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (bt, $J = 7,8$, 7,0, 2H), 1,87 (t, $J = 7,8$, 7,4, 2H), 1,45-1,38 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 6H). MS calculado 378,1; MS (M+1) 379,1.

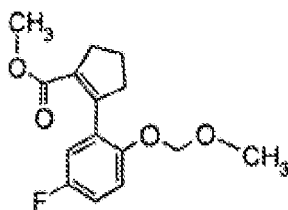
Preparação 24



Arrefeça uma solução da Preparação 4 (2,43 g, 10,51 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78 °C e adicione s-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 8,9 mL, 11,56 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 10,51 mL, 10,51 mmol) e deixe que a

solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (2,88 g, 10,51 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,60 g, 0,52 mmol) em THF (25 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 24 (1,07 g, 26%) como um óleo amarelo-pálido. ¹H NMR (CDCl₃): 7,05 (bs, 2H), 6,95 (bs, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,0, 7,0, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H). MS calculado 276,1; MS (M+1) 277,1.

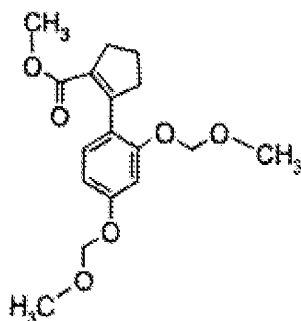
Preparação 25



Arrefeça uma solução da Preparação 5 (2,60 g, 11,06 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78 °C e adicione s-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 9,3 mL, 12,16 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M

em éter dietílico, 11,0 mL, 11,06 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (3,03 g, 11,06 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,63 g, 0,50 mmol) em THF (25 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 25 (1,49 g, 48%) como um óleo amarelo-pálido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,07-7,04 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 3,1, 9,0$, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,82-2,78 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H). MS calculado 280,1; MS (M+1) 281,1.

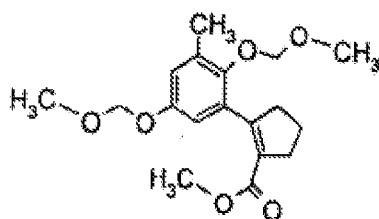
Preparação 26



Arrefeça uma solução da Preparação 7 (2,46 g, 8,88 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78 °C e adicione s-

BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 6,8 mL, 8,88 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 8,9 mL, 8,88 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (1,60 g, 5,86 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,51 g, 0,44 mmol) em THF (25 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 26 (1,20 g, 42%) como um óleo incolor. ¹H NMR (CDCl₃): 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 6,81 (d, J = 2,0, 1H), 6,69 (dd, J = 2,3, 8,6, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,79 (t, J = 7,0, 7,4, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H). MS calculado 322,2; MS (M+1) 323,1.

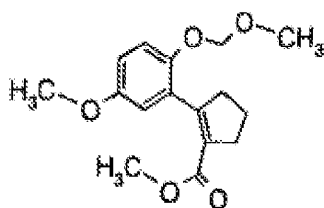
Preparação 27



Arrefeça uma solução da Preparação 12 (1,24 g,

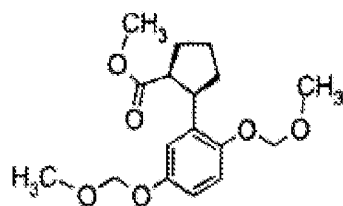
4,26 mmol) em THF anidro (20 mL) até -78°C e adicione s-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 3,3 mL, 4,26 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0°C . Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 4,3 mL, 4,26 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (1,17 g, 4,26 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,24 g, 0,21 mmol) em THF (20 mL) e aqueça a solução resultante a 50°C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 27 (0,54 g, 38%) como um óleo incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 6,80 (d, $J = 2,4$, 1H), 6,61 (d, $J = 2,3$, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H). MS calculado 336,2; MS (M+1) 337,2.

Preparação 28



Arrefeça uma solução da Preparação 10 (2,00 g, 11,90 mmol) em THF anidro (20 mL) até -78 °C e adicione s-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 7,7 mL, 13,09 mmol). Agite a solução durante 15 minutos, e depois aqueça até 0 °C. Adicione gota a gota uma solução de cloreto de zinco (1,0 M em éter dietílico, 11,9 mL, 11,90 mmol) e deixe que a solução resultante aqueça até à temperatura ambiente. Coloque esta solução numa cânula e adicione-a a uma solução da Preparação 13 (3,26 g, 11,90 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfina)Pd(0) (0,69 g, 0,58 mmol) em THF (20 mL) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 16 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e depois bruscamente com água. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica resultante com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar o composto do título (1,28 g, 38%) como um óleo incolor, o qual é uma mistura de regioisómeros por ^1H NMR. MS calculado 292,1; MS (M+1) 293,1.

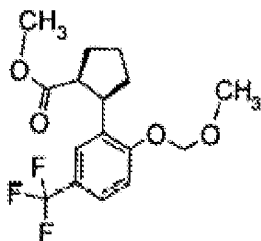
Preparação 29



racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,27 g) em metanol (15 mL) adicione uma solução da Preparação 17 (0,27 g, 0,84 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 29 (0,20 g, 75%) como um óleo límpido. ^1H NMR(CDCl_3): 6,98 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,86 (d, $J = 3,1$, 1H), 6,81 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H). MS calculado 324,2; MS (M+1) 325,2.

Preparação 30

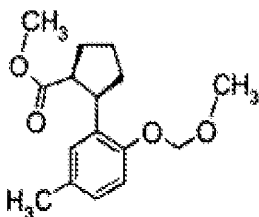


racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,19 g) em metanol (50 mL)/triethylamina (1,0 mL) adicione uma solução do composto da Preparação 18 (1,51 g, 4,58 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas.

Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 30 (0,95 g, 63%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,0$, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 1H). MS calculado 332,1; MS ($M+1$) 333,1.

Preparação 31

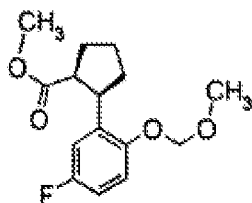


racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,13 g) em metanol (50 mL)/trietilamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 24 (1,07 g, 3,88 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 31 (0,72 g, 67%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,96-6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H). MS calculado

294,1; MS (M+1) 295,1.

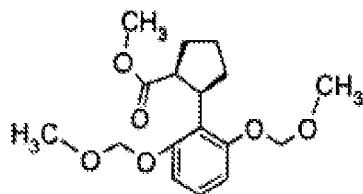
Preparação 32



racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,24 g) em metanol (50 mL)/triethylamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 25 (1,31 g, 4,68 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 32 (1,01 g, 77%) como um óleo límpido. MS calculado 282,1; MS (M+1) 283,1.

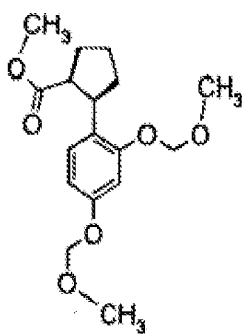
Preparação 33



racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,34 g) em metanol (50 mL) adicione uma solução da Preparação 19 (1,70 g, 5,28 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 33 (0,99 g, 58%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,05 (t, $J = 8,6, 8,2$, 1H), 6,78 (d, $J = 8,2$, 2H), 5,11 (dd, $J = 6,6, 18,4$, 4H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,49 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H). MS calculado 324,2; MS (M+1) 325,2.

Preparação 34

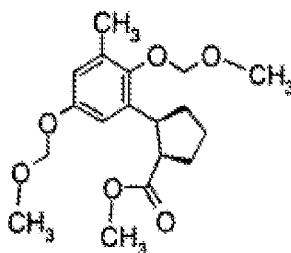


racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,60 g) em metanol (25 mL) adicione uma solução da Preparação 26 (1,20 g, 3,73 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com

celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 34 (0,82 g, 68%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,06 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,77 (d, $J = 2,3$, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,4, 8,6$, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,14 (dd, $J = 6,6, 9,7$, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H). MS calculado 324,2; MS (M+1) 325,2.

Preparação 35

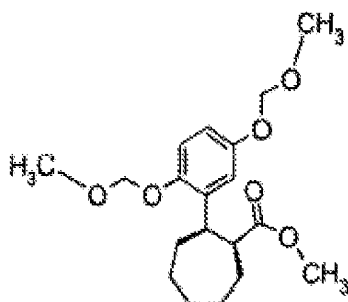


racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,25 g) em metanol (25 mL) adicione uma solução da Preparação 27 (0,54 g, 1,61 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 35 (0,49 g, 89%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,69 (d, $J = 2,8$, 1H), 6,65 (d, $J = 3,1$, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,93 (dd, $J = 5,9, 16,0$, 2H),

3,73-3,67 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 1H). MS calculado 338,2; MS (M+1) 339,2.

Preparação 36

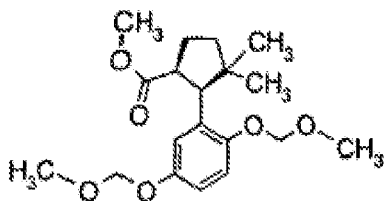


racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,38 g) em metanol (35 mL) adicione uma solução da Preparação 20 (0,75 g, 2,14 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 36 (0,63 g, 84%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,95 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,85 (d, $J = 3,1$, 1H), 6,79 (dd, $J = 3,1$, 9,0, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,13-5,05 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 3H). MS calculado 352,2; MS (M+1) 353,2.

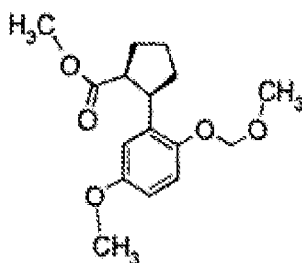
COC(=O)C1(CCCC1)c2cc(OCOC)cc(OC)c2OCOC

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,08 g) em metanol (50 mL)/triethylamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 21 (0,62 g, 1,76 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 37 (0,50 g, 81%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 6,50 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,44 (d, $J = 2,7$, 1H), 5,14-5,05 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 1H). MS calculado 354,1; MS (M+1) 355,1.

Preparação 38

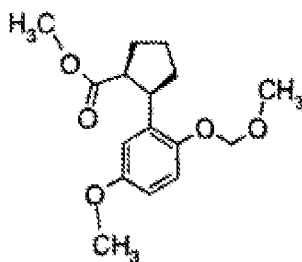
racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,05 g) em metanol (50 mL)/trietilamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 22 (0,42 g, 1,19 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 38 (0,16 g, 38%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,00 (d, $J = 8,2$, 0,5H), 6,94 (d, $J = 7,8$, 0,5H), 6,84-6,75 (m, 1,5H), 6,67 (d, $J = 3,1$, 0,5H), 5,12-5,01 (m, 4H), 3,77 (d, $J = 9,0$, 0,5H), 3,64 (d, $J = 11,3$, 0,5H), 3,52 (s, 1,5H), 3,49 (s, 1,5H), 3,48-3,43 (s, 4,5H), 3,35 (s, 1,5H), 2,55-2,42 (m, 0,5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 0,5H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 0,5H), 1,55-1,50 (m, 0,5H), 1,15 (s, 1,5H), 1,01 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H). MS calculado 352,2; MS ($M+1$) 353,2.

Preparação 39

racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,58 g) em metanol (50 mL)/triethylamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 23 (1,25 g, 3,89 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 39 (0,89 g, 72%) como um óleo límpido. MS calculado 380,2; MS (M+1) 381,2.

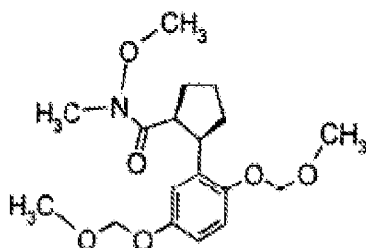
Preparação 40

racémico

A uma suspensão de carvão com 5% de paládio (0,15

g) em metanol (50mL)/triethylamina (1,0 mL) adicione uma solução da Preparação 28 (0,58 g, 1,80 mmol) em metanol (10 mL). Coloque a mistura num agitador orbital Parr sob hidrogénio (60 psi) a 40 °C durante doze horas. Purgue a reacção com azoto e filtre com celite. Concentre o filtrado sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 15%/hexano para originar a Preparação 40 (0,25 g, 43%) como um óleo límpido. MS calculado 294,1; MS (M+1) 295,1.

Preparação 41

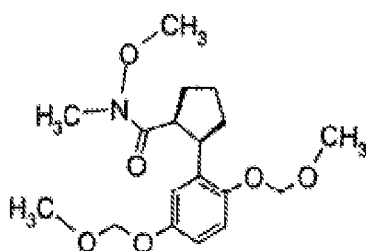


racémico

Esta preparação segue aquela em Tet. Letters 36, 31, 1995, 5461-5464. Arrefeça uma suspensão da Preparação 29 (0,50 g, 1,54 mmol) e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,23 g, 2,31 mmol) em THF anidro (25 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 2,3 mL, 4,62 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio,

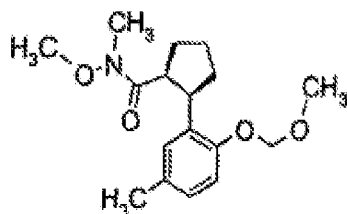
concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 41 (0,49 g, 90%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 42



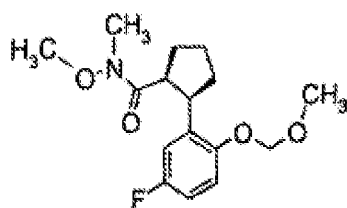
racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 30 (0,95 g, 2,86 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,42 g, 4,29 mmol) em THF anidro (40 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 4,3 mL, 8,58 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 42 (0,86 g, 83%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 43

racémico

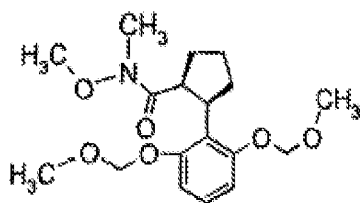
Arrefeça uma suspensão da Preparação 31 (0,71 g, 2,55 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,37 g, 3,83 mmol) em THF anidro (40 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 2,5 mL, 5,10 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 43 (0,36 g, 46%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 44

racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 32 (0,98 g, 3,48 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,51 g, 5,22 mmol) em THF anidro (40 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 5,2 mL, 10,42 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 44 (0,61 g, 56%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 45

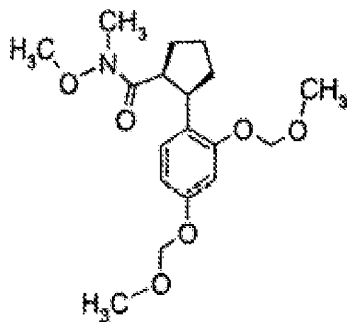


racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 33 (0,97 g, 2,99 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,44 g, 4,49 mmol) em THF anidro (40 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 4,5 mL, 9,00 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e

lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 45 (0,71 g, 67%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 46

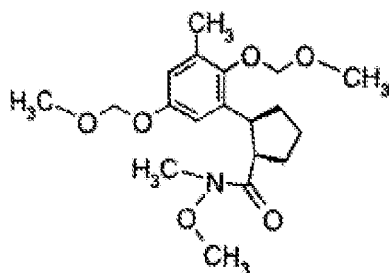


racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 34 (0,82 g, 2,53 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,37 g, 3,80 mmol) em THF anidro (30 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 3,8 mL, 7,60 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amônio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 46 (0,80 g, 90%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização

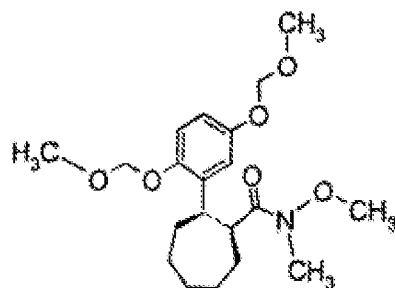
adicional.

Preparação 47



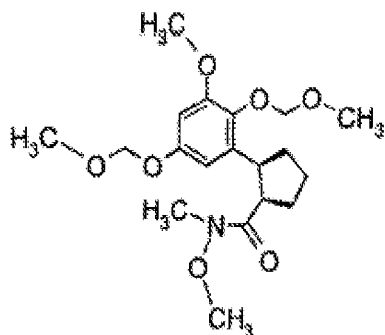
racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 35 (0,48 g, 1,42 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,21 g, 2,13 mmol) em THF anidro (20 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 2,1 mL, 4,20 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 47 (0,46 g, 88%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 48

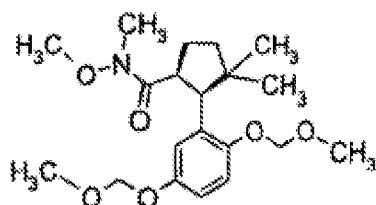
racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 36 (0,63 g, 2,53 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,26 g, 2,68 mmol) em THF anidro (30 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 2,7 mL, 5,40 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 48 (0,54 g, 76%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 49

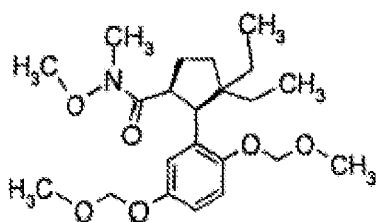
racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 37 (0,50 g, 1,41 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,24 g, 2,12 mmol) em THF anidro (30 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 2,1 mL, 4,20 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 49 (0,31 g, 57%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 50

racémico

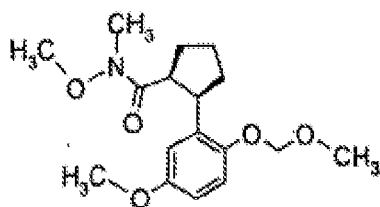
Arrefeça uma suspensão da Preparação 38 (0,16 g, 0,45 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,07 g, 0,68 mmol) em THF anidro (10 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 0,7 mL, 1,40 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amônio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 50 (0,15 g, 87%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 51

racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 39 (0,25 g, 0,77 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,11 g, 1,16 mmol) em THF anidro (20 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 1,2 mL, 2,40 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 51 (0,20 g, 74%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

Preparação 52

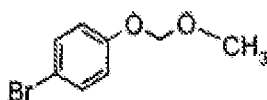


racémico

Arrefeça uma suspensão da Preparação 40 (0,91 g, 3,07 mmol) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,45 g, 4,64 mmol) em THF anidro (20 mL) até -10 °C num banho de gelo/acetona, adicione cloreto de isopropil magnésio (2,0 M, 3,1 mL, 6,20 mmol), e agite a mistura reaccional durante 30 minutos. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Adicione acetato de etilo e

lave a camada orgânica com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 52 (0,36 g, 36%) como um óleo límpido, o qual é usado sem caracterização adicional.

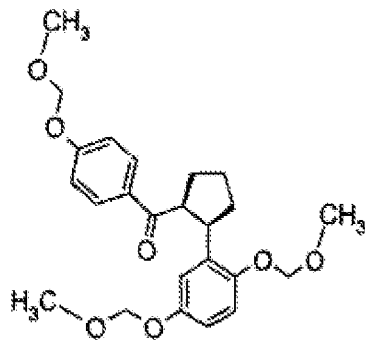
Preparação 53



Arrefeça uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 2,54 g, 63,58 mmol) em DMF anidro (50 mL) sob atmosfera de azoto até 0 °C e adicione, gota a gota, uma solução de 4-bromofenol (10,00 g, 57,80 mmol) em DMF anidro (50 mL). A esta suspensão adicione cloreto de metoximetilo (4,8 mL, 63,58 mmol) gota a gota. Aqueça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agite durante uma hora. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com água e éter dietílico. Lave a camada orgânica com hidróxido de sódio 1N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 10%/hexano para originar a Preparação 53 (10,42 g, 83%) como um óleo límpido. ¹H NMR (CDCl₃): 7,38 (d, J = 8,8, 2H), 6,93 (d, J = 8,7, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,43 (s, 3H).

Uc1ccc(cc1)OCCOC

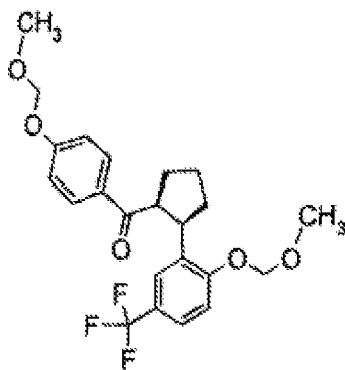
Preparação 55



Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 42,5 mL, 17,00 mmol) a uma solução da Preparação 41 (6,00 g, 17,00 mmol) em THF anidro (50 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e

submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 55 (7,11 g, 97%) como uma espuma incolor. ^1H NMR (CDCl_3): 7,61 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,83 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,76 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,71 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,7$, 8,6 1H), 5,18 (s, 2H), 5,08-4,95 (m, 4H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,25-1,93 (m, 5H), 1,79-1,70 (m, 1H).

Preparação 56

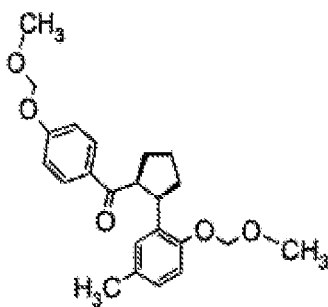


racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 8,9 mL, 3,57 mmol) a uma solução da Preparação 42 (0,86 g, 2,38 mmol) em THF anidro (50 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 56 (1,03 g, 99%) como

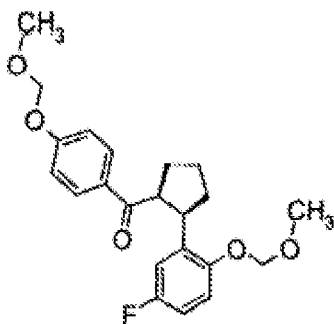
um óleo límpido.

Preparação 57



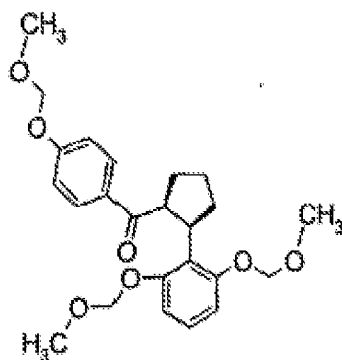
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 6,1 mL, 2,34 mmol) a uma solução da Preparação 43 (0,36 g, 1,17 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 57 (0,41 g, 92%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,61 (d, $J = 7,4$, 2H), 6,92-6,81 (m, 3H), 6,76-6,65 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,23-1,92 (m, 8H), 1,80-1,69 (m, 1H).

Preparação 58

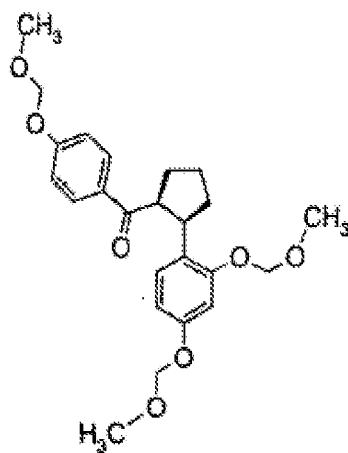
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 9,8 mL, 3,92 mmol) a uma solução da Preparação 44 (0,61 g, 1,96 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 58 (0,59 g, 92%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,61 (d, $J = 7,4$, 2H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 5,17 (dd, $J = 6,6$, 9,4, 2H), 4,90 (dd, $J = 4,5$, 6,6, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,20-1,91 (m, 5H), 1,80-1,70 (m, 1H).

Preparação 59

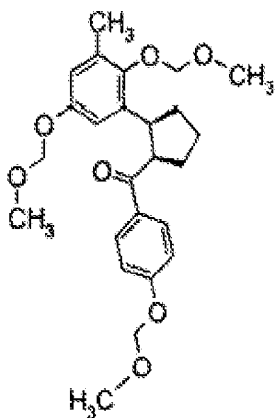
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 7,5 mL, 3,03 mmol) a uma solução da Preparação 45 (0,71 g, 2,01 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 59 (0,80 g, 93%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,55 (d, $J = 7,0$, 2H), 6,80-6,75 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 8,2$, 2H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,96 (s, 4H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H). MS calculado 430,2; MS ($M+1$) 431,2.

Preparação 60

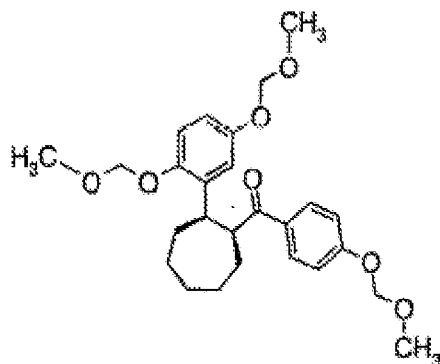
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 8,5 mL, 3,40 mmol) a uma solução da Preparação 46 (0,80 g, 2,26 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 60 (0,87 g, 90%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,61 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,86 (d, 8,7, 2H), 6,50-6,46 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,40-4,97 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,24-1,90 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 1H). MS calculado 430,2; MS ($M+1$) 431,2.

Preparação 61

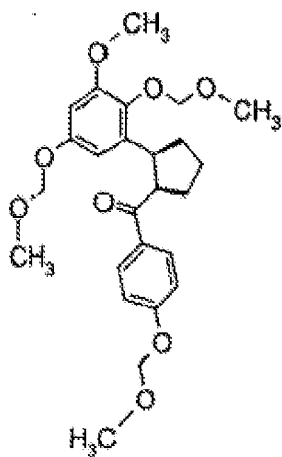
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 4,7 mL, 1,88 mmol) a uma solução da Preparação 47 (0,46 g, 1,25 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 61 (0,43 g, 77%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,61 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,80 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,51 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,41 (d, $J = 2,7$, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,97-4,85 (m, 4H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 7H), 1,80-1,69 (m, 1H). MS calculado 444,2; MS (M+1) 445,2.

Preparação 62

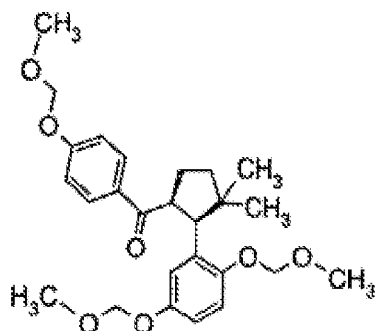
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 6,8 mL, 2,74 mmol) a uma solução da Preparação 48 (0,54 g, 1,37 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 62 (0,25 g, 40%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,55 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,83 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 6,57 (dd, $J = 3,2$, 9,0, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00-4,92 (m, 4H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 8H), 1,55-1,45 (m, 1H).

Preparação 63

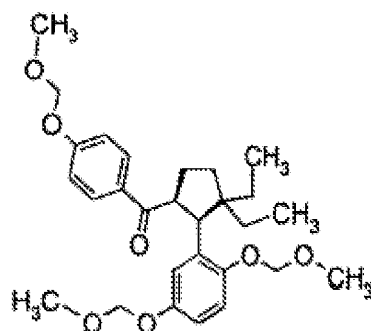
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 4,0 mL, 1,62 mmol) a uma solução da Preparação 49 (0,31 g, 0,81 mmol) em THF anidro (10 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 63 (0,12 g, 32%) como um óleo límpido. ^1H NMR (CDCl_3): 7,65 (d, $J = 8,0$, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$, 2H), 6,29 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,23 (d, $J = 2,7$, 1H), 5,13 (9S, 2H), 5,02-4,89 (m, 4H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H).

Preparação 64

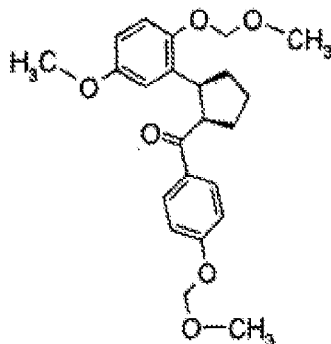
racémico

Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 1,5 mL, 0,59 mmol) a uma solução da Preparação 50 (0,15 g, 0,39 mmol) em THF anidro (10 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 64 (50 mg, 28%) como um óleo límpido.

Preparação 65

racémico

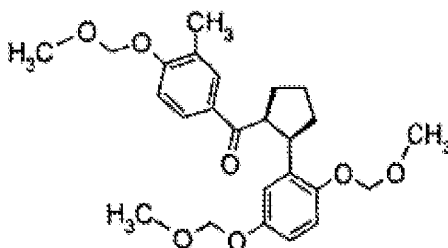
Adicione a Preparação 54 (0,40 M, 2,1 mL, 0,85 mmol) a uma solução da Preparação 51 (0,20 g, 0,57 mmol) em THF anidro (10 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 30%/hexano para originar a Preparação 65 (0,21 g, 86%) como um óleo límpido.

Preparação 66

racémico

Adicione a Preparação 52 (0,40 M, 5,5 mL, 2,22 mmol) a uma solução da Preparação 50 (0,36 g, 1,11 mmol) em THF anidro (20 mL) a 0 °C e agite a solução resultante durante 30 minutos a 0 °C. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 50%/hexano para originar a Preparação 66 (0,41 g, 92%) como um óleo límpido.

Preparação 67

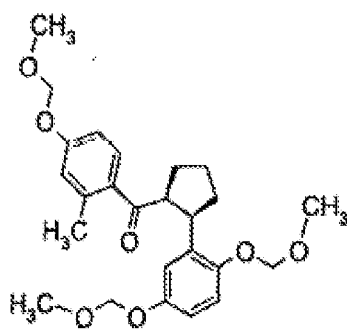


racémico

A 0,92 g (2,8 mmol) da Preparação 11 em 10 mL de THF a -78 °C adicionaram-se 3,4 mL (5,6 mmol) de terc-butillítio 1,7 M. A mistura foi colocada numa cânula e adicionada a 0,7 g (2,0 mmol) da Preparação 41 em 10 mL de THF anidro a -78 °C, com agitação magnética, e deixou-se que a mistura atingisse novamente a temperatura ambiente. Após 5 horas, a mistura foi repartida entre éter dietílico e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato

de sódio anidro, concentrada sob vácuo, e submetida a cromatografia flash em sílica-gel com acetato de etilo a 10%/hexanos para dar a Preparação 67 (0,51 g, 57%). O ^1H NMR (CDCl_3) do produto apresentava um singlete de arilmetilo a 2,13 ppm, e o produto foi usado como tal.

Preparação 68



racémico

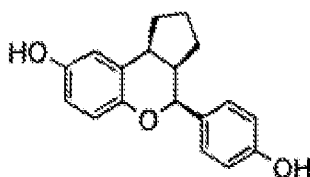
A 0,70 g (3,0 mmol) de 4-bromo-O-metoximetil-m-cresol em 10 mL de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ adicionaram-se 3,6 mL (6,1 mmol) de terc-butillítio 1,7 M. A mistura foi colocada numa cânula e adicionada a 0,98 g (2,77 mmol) da Preparação 41 em 10 mL de THF anidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, com agitação magnética, e deixou-se que a mistura atingisse novamente a temperatura ambiente. Após 5 horas, a mistura foi repartida entre éter dietílico e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob vácuo, e submetida a cromatografia flash em sílica-gel com acetato de etilo a 10%/hexanos/trietilamina a 0,1% para dar a Preparação 68 (0,31 g, 25%). ^1H NMR (CDCl_3): 7,39 (d, J =

9,5, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,5, 2,5$, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 2,5$, 1H), 5,15-4,98 (m, 4H), 4,76 (d, $J = 6,3$, 1H), 4,65 (d, $J = 6,4$, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28-1,88 (m, 4H), 1,74 (m, 1H).

Exemplo 1

Preparação de

(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano



racémico

A uma solução da Preparação 55 (7,10 g, 16,51 mmol) em metanol anidro (200 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (1,04 g, 16,51 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (5,18 g, 82,55 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato

de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 10%/diclorometano. Redissolva o produto em éter dietílico (~2 mL), precipite com diclorometano, e filtre para originar o Exemplo 1 (2,10 g, 45%) como um sólido púrpura-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,73 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,61 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,53 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,45 (dd, $J = 2,7$, 8,5, 1H), 4,92 (d, $J = 2,0$, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 4H). MS calculado 282,1; MS (M-1) 281,1.

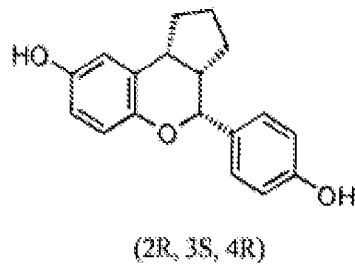
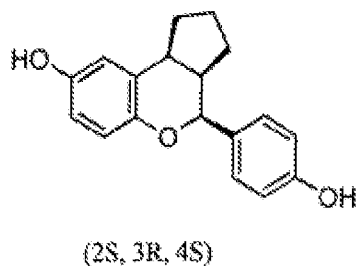
Exemplo 1A

Preparação de

(2R,3R,4R)-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano

e

(2S,3S,4S)-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano



e

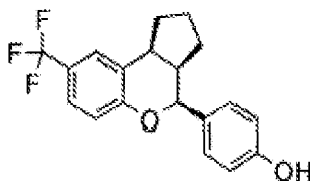
Usando equipamento de HPLC standard, submeta a

cromatografia o produto do Exemplo 1 (3,51 g, coluna Chiralpak AD 8 x 32 cm, eluente de Heptano a 80%/álcool isopropílico, 350 mL/min, 252 nm). Concentração das fracções puras origina (S,S,S) (1,67 g, 99,9% ee, 6,9 min.) e (R,R,R) (1,71 g, 98,9% ee, 9,3 min.) como espumas brancas.

Exemplo 2

Preparação de

(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-6-trifluorometil-ciclopentil[c]3,4-
di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

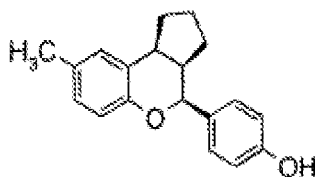
A uma solução da Preparação 56 (1,03 g, 2,35 mmol) em metanol anidro (40 mL) adicione ácido p-toluenossulfónico (0,11 g, 1,76 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,74 g, 11,75 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione

acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar o Exemplo 2 (0,38 g, 48%) como uma espuma rosa-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,37 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 1,9$, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,9$, 8,6, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$, 2H), 7,00 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$, 2H), 5,17 (d, $J = 2,0$, 1H), 3,53 (t, $J = 7,4$, 6,6, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 4H). MS calculado 334,1; MS(M-1) 333,1.

Exemplo 3

Preparação de

($^+$)-2-(4-hidroxifenil)-6-metil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano



racémico

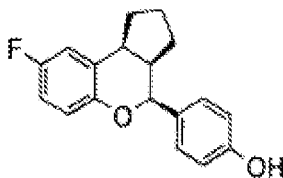
A uma solução da Preparação 57 (0,40 g, 1,04 mmol) em metanol anidro (50 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (0,05 g, 0,78 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,33 g,

5,20 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar o Exemplo 3 (0,21 g, 72%) como um sólido púrpura-claro. ^1H NMR (CDCl_3): 7,33 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,00 (d, $J = 1,2$, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,0$, 8,2, 1H), 6,87-6,81 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 5,09 (d, $J = 2,0$, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 3H). MS calculado 280,1; MS (M-1) 279,1.

Exemplo 4

Preparação de

($^+$)-2-(4-hidroxifenil)-6-fluoro-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano



racémico

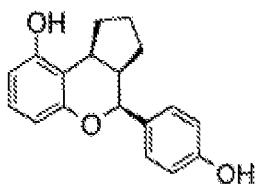
A uma solução da Preparação 58 (0,59 g, 1,52 mmol) em metanol anidro (30 mL) adicione ácido p-

toluenossulfônico (0,07 g, 1,14 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,48 g, 7,60 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar o Exemplo 4 (0,34 g, 79%) como um sólido púrpura-claro. ^1H NMR (CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,88-6,76 (m, 5H), 5,13 (9s, 1H), 5,08 (d, $J = 2,3$, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,62-2,55 (9m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,39 (m, 3H). MS calculado 284,1; MS (M-1) 283,1.

Exemplo 5

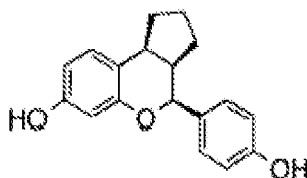
Preparação de

($^+$)-2-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-clopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

A uma solução da Preparação 59 (0,80 g, 1,86 mmol) em metanol anidro (30 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (0,09 g, 1,40 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,58 g, 9,30 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 5%/diclorometano para originar o Exemplo 5 (0,41 g, 78%) como um sólido rosa-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,83 (t, $J = 7,4$, 10,0, 1H), 6,75 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,39 (d, $J = 7,9$, 1H), 6,28 (d, $J = 7,9$, 1H), 4,87 (d, $J = 1,0$, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,51-1,29 (m, 4H). MS calculado 282,1; MS (M-1) 281,1.

Exemplo 6Preparação de(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-7-hidroxi-clopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano

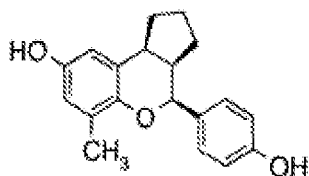
racémico

A uma solução da Preparação 60 (0,86 g, 2,00 mmol) em metanol anidro (50 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (94 mg, 1,50 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,63 g, 10,00 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 5%/diclorometano para originar o Exemplo 6 (0,32 g, 57%) como um sólido amarelo-claro. ¹H NMR (d₆-DMSO): 9,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,21 (d, J =

8,6, 2H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,38 (d, $J = 7,8$, 1H), 6,29 (d, $J = 8,2$, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,50-1,22 (m, 4H). MS calculado 282,1; MS (M-1) 281,1.

Exemplo 7

Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metil- ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

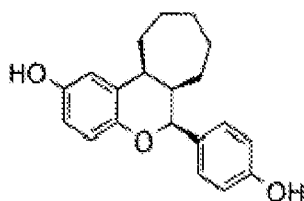
A uma solução da Preparação 61 (0,15 g, 2,00 mmol) em metanol anidro (30 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (45 mg, 0,73 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,29 g, 4,65 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio,

concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 5%/diclorometano para originar o Exemplo 7 (0,15 g, 54%) como um sólido amarelo-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,65 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,36 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 5H). MS calculado 296,1; MS (M-1) 295,1.

Exemplo 8

Preparação de

($^+$)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-heptil[c]3,4-di- hidro-2H-1-benzopirano



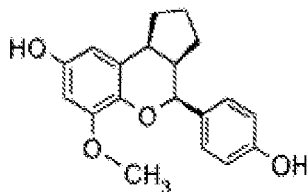
racémico

A uma solução da Preparação 62 (0,25 g, 0,54 mmol) em metanol anidro (20 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (25 mg, 0,41 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,17 g, 2,70 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer

mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 5%/diclorometano, e submeta a cromatografia com HPLC (coluna YMC ODS-A 0,46 x 5 cm, gradiente 5-95%, TFA a 0,1%/água e TFA a 0,1%/acetonitrilo, 3,0 mL/minuto, 214 nm) para originar o Exemplo 8 (35 mg, 21%) como um sólido rosa-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,75 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,49-6,46 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 2,4$, 8,7, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,78-1,40 (m, 5H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 2H). MS calculado 310,2; MS (M-1) 309,2.

Exemplo 9

Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



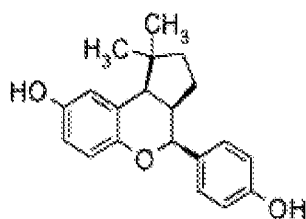
racémico

A uma solução da Preparação 63 (0,12 g, 0,26 mmol) em metanol anidro (15 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (12 mg, 0,20 mmol) e aqueça a solução

resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,08 g, 1,30 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 40%/hexano para originar o Exemplo 9 (37 mg, 46%) como um sólido amarelo-claro. ^1H NMR (d_6 -acetona): 8,25 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,32 (t, J = 8,3, 2H), 6,85 (d, J = 2,7, 2H), 6,30 (d, J = 2,7, 1H), 6,24 (d, J = 2,4, 1H), 4,94 (d, J = 2,3, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 1H). MS calculado 312,2; MS (M-1) 311,2.

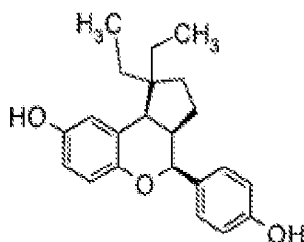
Exemplo 10

Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

A uma solução da Preparação 64 (40 mg, 0,09 mmol) em metanol anidro (10 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (45 mg, 0,73 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (27 mg, 0,43 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia usando um cromatotron (placa de 1 mm) com acetato de etilo a 30%/hexano para originar o Exemplo 10 (16 mg, 59%) como um sólido rosa-claro. ^1H NMR (d_6 -acetona): 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,72 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,64 (d, $J = 3,2$, 1H), 6,60 (dd, $J = 3,1$, 8,6, 1H), 4,73 (d, $J = 2,7$, 1H), 3,04-2,98 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,53 (s, 3H). MS calculado 310,2; MS (M-1) 309,2.

Exemplo 11Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dietil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

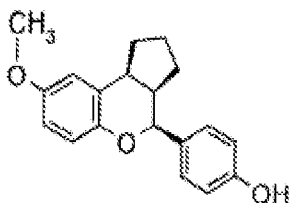
racémico

A uma solução da Preparação 65 (0,21 g, 0,57 mmol) em metanol anidro (10 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (31 mg, 0,48 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (150 mg, 2,40 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia usando um cromatotron (placa de 2 mm) com acetato de etilo a 30%/hexano para originar o Exemplo 11 (50 mg, 26%) como um sólido rosa-claro. ^1H NMR (MeOD): 7,20 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,75 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,70 (d, $J = 8,2$, 1H), 6,56 (d, $J =$

2,8, 1H), 6,52 (dd, $J = 2,7, 8,2$, 1H), 4,70 (d, $J = 3,5$, 1H), 3,20 (d, $J = 10,5$, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,49-1,20 (m, 5H), 1,05-0,95 (m, 4H), 0,50 (t, $J = 8,8$, 3H). MS calculado 338,2; MS (M-1) 337,2.

Exemplo 12

Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



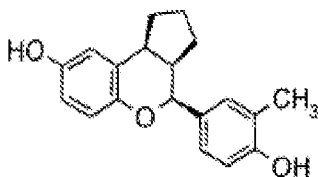
racémico

A uma solução da Preparação 66 (0,40 g, 1,00 mmol) em metanol anidro (20 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (47 mg, 0,75 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicione verde de bromocreosol (10 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,31 g, 5,00 mmol). Adicione, gota a gota, metanol saturado com HCl (gás) até que a cor amarela se mantenha. Agite a mistura reaccional uma hora depois de não se ter observado qualquer mudança na cor. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com bicarbonato de sódio saturado, adicione acetato de etilo, e lave a camada orgânica com bicarbonato de sódio e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com

acetato de etilo a 40%/hexano para originar o Exemplo 12 (0,15 g, 51%) como um sólido púrpura-claro. ^1H NMR (CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,72-6,66 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 2,0$, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H). MS calculado 296,1; MS (M-1) 295,1.

Exemplo 13

Preparação de (+)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-6-hidroxi-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



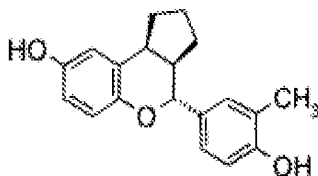
racémico

A uma solução da Preparação 67 (0,51 g, 1,10 mmol) em metanol anidro (15 mL) sob borbulhamento de azoto gasoso para se purgar o oxigénio, adicionou-se ácido p-toluenossulfónico (0,17 g, 0,86 mmol). O borbulhador foi removido, e a solução resultante aquecida a 50 °C durante 18 horas sob uma atmosfera de azoto. À mistura à temperatura ambiente adicionou-se verde de bromocreosol (~1 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,35 g, 5,50 mmol). Adicionou-se, em porções ao longo do tempo, metanol saturado com HCl (gás) para se manter a cor amarela. Após não se ter observado mais nenhuma mudança espontânea da cor

para azul, repartiu-se a mistura entre éter dietílico e tartarato de sódio e potássio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob vácuo, e submetida a cromatografia flash em sílica-gel com éter dietílico a 3%/cloreto de metileno para dar 0,11 g (34%) de uma mistura cis/trans (3:2) de estereoisômeros. Cromatografia de fase reversa numa coluna C18 com um gradiente de acetonitrilo/água mais TFA a 0,1% deu 10 mg (3%) do Exemplo 13 cis-fundido. ^1H NMR (DMSO- d_6): 9,30 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,2, 1H), 6,74 (d, J = 8,2, 1H), 6,63 (d, J = 8,2, 1H), 6,55 (d, J = 2,8, 1H), 6,47 (dd, J = 2,7, 8,2, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,65-1,24 (m, 5H). MS calculado 296,3; MS (M-1) 295,1.

Exemplo 14

Preparação de (+)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-6-hidroxi-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



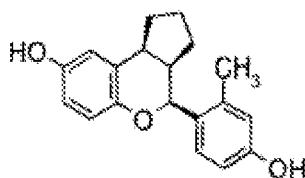
racémico

A faixa trans-fundida contendo produto foi novamente submetida a cromatografia numa coluna C18 de fase reversa com acetonitrilo/água 40:60 para dar 8,2 mg (2%) do Exemplo 14 trans-fundido. ^1H NMR (DMSO- d_6): 9,05 (s, 1H),

7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,2, 1H), 6,74 (d, J = 8,2, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 2,7, 8,2, 1H), 4,13 (d, J = 11,0, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,17 (m, 1H).

Exemplo 15

Preparação de (+)-2-(2-metil-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

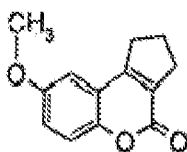


racémico

A uma solução da Preparação 68 (0,31 g, 0,70 mmol) em metanol anidro (15 mL) sob borbulhamento de azoto gasoso para se purgar o oxigénio, adicionou-se ácido p-toluenossulfónico (0,10 g, 0,52 mmol). O borbulhador foi removido, e a solução resultante aquecida a 50 °C durante 18 horas sob uma atmosfera de azoto. À mistura à temperatura ambiente adicionou-se verde de bromocresol (~1 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (0,22 g, 3,5 mmol). Adicionou-se, em porções ao longo do tempo, metanol saturado com HCl (gás) para se manter a cor amarela. Após não se ter observado mais nenhuma mudança espontânea da cor para azul, repartiu-se a mistura entre éter dietílico e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio

anidro, concentrada sob vácuo, e submetida a cromatografia flash em sílica-gel com éter dietílico a 3%/cloreto de metileno para dar 0,07 g de produto bruto. Cromatografia de fase reversa numa coluna C18 com um gradiente de acetonitrilo/água mais TFA a 0,1% deu, após liofilização, 17 mg (8%) do Exemplo 15 como uma goma vermelha. ^1H NMR (DMSO- d_6): 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,60 (d, $J = 7,6$, 2H), 6,56 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 7,6$, 2,8, 2H), 5,04 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,64-1,18 (m, 5H).

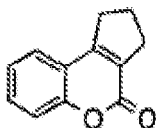
Preparação 69



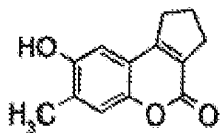
As preparações seguem aquela na Tetrahedron, 53, 39, 1997, pp. 13329-13338. Arrefeça uma solução de 4-metoxifenol (7,5 g, 60,67 mmol) em ácido sulfúrico (12 mL, 121,3 mmol)/TFA (9,0 mL, 121,3 mmol) até 0 °C e adicione 2-oxociclopentano carboxilato de metilo (17,25 g, 121,3 mmol). Agite à temperatura ambiente durante 48 horas. Verta sobre bicarbonato de sódio saturado até se tornar básico, depois adicione acetato de etilo e lave com hidróxido de sódio 1 N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com diclorometano a 100%. Precipite o produto bruto resultante a partir de diclorometano/hexano para originar a

Preparação 69 (1,84 g, 17%) como um sólido amarelo-claro. ^1H NMR (CDCl_3): 7,25 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,03 (dd, $J = 2,9$, 8,8, 1H), 6,82 (d, $J = 2,9$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 5,7$, 5,8, 2H), 2,90 (t, $J = 7,3$, 8,1, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H). MS calculado 216,1; MS (M+1) 217,1.

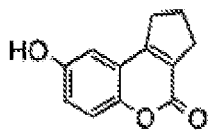
Preparação 70



Arrefeça uma solução de fenol (5,00 g, 53,19 mmol) em ácido sulfúrico a 80% (60 mL) até 0 °C e adicione 2-oxociclopentano carboxilato de metilo (18,88 g, 133,97 mmol). Agite à temperatura ambiente durante 48 horas. Verta sobre bicarbonato de sódio saturado até se tornar básico, depois adicione acetato de etilo e lave com hidróxido de sódio 1 N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com diclorometano a 100%. Precipite o produto bruto resultante a partir de diclorometano/hexano para originar a Preparação 70 (1,32 g, 13%) como um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3): 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,09-3,4 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H). MS calculado 186,1; MS (M+1) 187,1.

Preparação 71

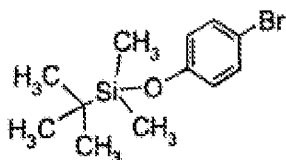
Arrefeça uma solução de metil hidroquinona (4,09 g, 33,00 mmol) em ácido sulfúrico a 80% (40 mL) até 0 °C e adicione 2-oxociclopentano carboxilato de metilo (11,70 g, 82,50 mmol). Agite à temperatura ambiente durante 48 horas. Verta sobre bicarbonato de sódio saturado até se tornar básico, depois adicione acetato de etilo e lave com hidróxido de sódio 1 N e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo. Dissolva o sólido bruto em NaOH 1N, lave com éter dietílico, e em seguida precipite fora da camada aquosa com HCl 1N. Filtre a mistura para originar a Preparação 71 (3,10 g, 43%) como um sólido castanho-amarelado. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,61 (s, 1H), 7,11 (9s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,67 (t, $J = 6,4, 7,3$, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H). MS calculado 216,1; MS (M+1) 217,1.

Preparação 72

Arrefeça uma solução de hidroquinona (3,10 g,

28,17 mmol) em ácido sulfúrico a 80% (40 mL) até 0 °C e adicione 2-oxociclopentano carboxilato de metilo (10,00 g, 70,42 mmol). Agite à temperatura ambiente durante 9 dias. Verta sobre água gelada e filtre. Dissolva o sólido em metanol e concentre sob vácuo. Dissolva o sólido em clorofórmio, filtre a quente, e concentre sob vácuo. Submeta o filtrado a cromatografia com metanol a 4%/clorofórmio para originar a Preparação 72 (1,10 g, 19%) como um sólido amarelo-claro. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,67 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,95 (dd, $J = 2,9$, 8,8, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$, 1H), 2,98 (t, $J = 6,8$, 8,3, 2H), 2,71 (t, $J = 7,3$, 7,3, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H). MS calculado 202,2; MS (M+1) 203,2.

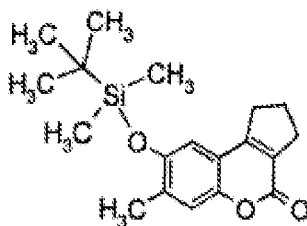
Preparação 73



Agite uma solução de 4-bromofenol (25,00 g, 144,5 mmol), cloreto de t-butildimetilsililo (23,96 g, 158,95 mmol) e imidazol (10,82 g, 158,95 mmol) em DMF anidro (200 mL) durante 18 horas. Adicione éter dietílico, lave com água e salmoura, e seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Concentre sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 10%/hexano para originar a Preparação 73 (40,98 g, 99%) como um óleo límpido. ^1H

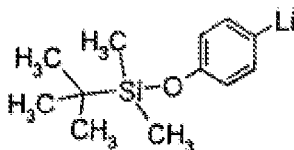
NMR(CDCl₃): 7,24 (d, J = 8,8, 2H), 6,73 (d, J = 8,8, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

Preparação 74



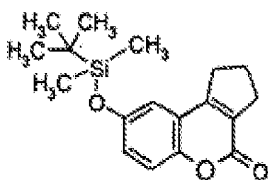
Agite uma solução da Preparação 71 (2,20 g, 10,19 mmol), cloreto de t-butildimetilsililo (2,30 g, 15,28 mmol) e imidazol (1,04 g, 15,28 mmol) em DMF anidro (200 mL) durante 18 horas. Adicione éter dietílico, lave com água e salmoura, e seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio. Concentre sob vácuo e submeta a cromatografia flash com acetato de etilo a 20%/hexano para originar a Preparação 74 (3,33 g, 99%) como um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3): 7,16 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

Preparação 75

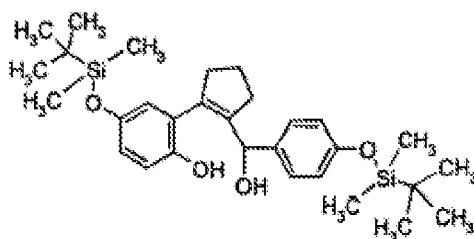


Arrefeça uma solução da Preparação 73 (2,04 g, 7,11 mmol) em THF anidro (25 mL) até -78°C e adicione, gota a gota, sBuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 5,5 mL, 7,11 mmol). Agite a solução durante 15 minutos a -78°C , e depois use-a sem purificação adicional.

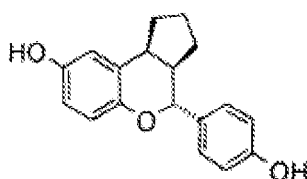
Preparação 76



Adicione cloreto de t-butildimetilsililo (1,00 g, 6,68 mmol) a uma solução agitada da Preparação 72 (0,90 g, 4,45 mmol) e imidazol (0,45 g, 6,68 mmol) em DMF anidro (15 mL). Agite a solução resultante durante 48 horas, e depois arrefeça bruscamente com bicarbonato de sódio saturado. Adicione éter dietílico, lave com salmoura, seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, e concentre sob vácuo. Submeta o material bruto resultante a cromatografia com acetato de etilo a 10%/hexanos para originar a Preparação 76 (1,01 g, 72%) como um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3): 7,24 (d, $J = 4,4$, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,9$, 9,3, 1H), 6,82 (d, $J = 2,5$, 1H), 3,03 (m, 2H) 2,93 (m, 2H), 2,20 (m, 2H). MS calculado 314; MS (M+1) 315.

Preparação 77

Arrefeça uma solução da Preparação 76 (0,50 g, 1,58 mmol) em diclorometano anidro (30 mL) até -78 °C, adicione hidreto de diisobutilalumínio (1,0 M em tolueno, 1,8 mL, 1,81 mmol) e agite durante 3 horas. Arrefeça bruscamente com metanol (5,0 mL) e aqueça até à temperatura ambiente. Adicione acetato de etilo e lave com bicarbonato e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo. Redissolva a espuma resultante em THF anidro (10 mL) e arrefeça até -78 °C. Adicione a Preparação 75 (0,21 M, 22,5 mL, 4,74 mmol) e agite durante 10 minutos. Adicione HCl 1N (50 mL), aqueça até à temperatura ambiente, e agite durante 30 minutos. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo para originar a Preparação 77 (0,81 g, 100%) como um óleo vermelho. Este material foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

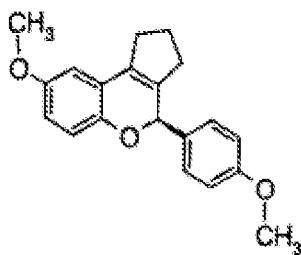
Exemplo 16Preparação de(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano

racémico

Agite uma solução da Preparação 77 (0,81 g, 1,58 mmol) e fluoreto de tetrabutylamônio (1,0 M em THF, 6,3 mL, 6,32 mmol) em THF (20 mL) durante 30 minutos à temperatura ambiente, depois adicione HCl 1N (7 mL) e agite durante 5 minutos. Adicione acetato de etilo, lave com bicarbonato concentrado e salmoura, seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, e concentre sob vácuo. Submeta o produto bruto a cromatografia flash com metanol a 5%/diclorometano. Redissolva o material resultante em metanol (10 mL), adicione carvão com 5% de paládio (60 mg) e amônia (2,0M em metanol, 0,25 mmol, 0,13 mL), coloque num balão de hidrogénio, e agite à temperatura ambiente durante a noite. Filtre a mistura reaccional através de celite, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 10%/diclorometano para originar o Exemplo 16 (40 mg, 10%) como sólidos rosa-claro. ¹H NMR (MeOD): 7,19 (d, J = 8,8, 2H), 6,75 (d, J = 8,3, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 2,9, 8,8, 1H), 4,14 (d, J = 11,3, 1H), 3,00 (m,

1H), 2,48 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). MS calculado 282; MS (M+1) 283.

Preparação 78

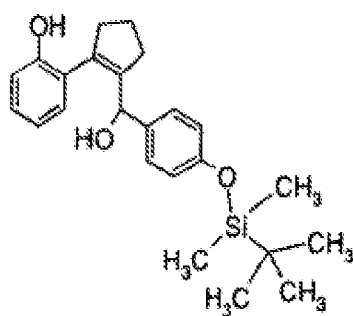


racémico

Arrefeça uma solução da Preparação 69 (0,76 g, 3,52 mmol) em diclorometano anidro (60 mL) até -78 °C, adicione hidreto de diisobutilalumínio (1,0 M em tolueno, 3,9 mL, 3,87 mmol) e agite durante 2 horas. Arrefeça bruscamente com metanol e aqueça até à temperatura ambiente. Adicione acetato de etilo e lave com bicarbonato e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo. Redissolva a espuma resultante em THF anidro (10 mL) e arrefeça até 0 °C. Adicione griniard arilo (0,51 M, 3,6 mL, 1,84 mmol) e agite durante 10 minutos. Adicione HCl 1N (50 mL), aqueça até à temperatura ambiente, e agite durante 30 minutos. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com diclorometano a 50%/hexano para originar a Preparação 78 (0,33 g, 30%) como um óleo vermelho. ¹H NMR (CDCl₃): 7,33 (d, J = 8,3, 2H), 6,89 (d, J

= 8,8, 2H), 6,80 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, $J = 2,5$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H).

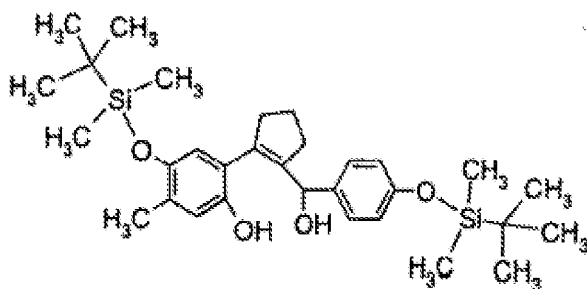
Preparação 79



Arrefeça uma solução da Preparação 70 (0,44 g, 2,37 mmol) em diclorometano anidro (40 mL) até -78°C , adicione hidreto de diisobutilalumínio (1,0 M em tolueno, 2,8 mL, 2,84 mmol) e agite durante 2 horas. Arrefeça bruscamente com metanol e aqueça até à temperatura ambiente. Adicione acetato de etilo e lave com bicarbonato e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo. Redissolva a espuma resultante em THF anidro (10 mL) e arrefeça até -78°C . Adicione a Preparação 75 (0,21 M, 35,5 mL, 7,11 mmol) e agite durante 10 minutos. Adicione HCl 1N (50 mL), aqueça até à temperatura ambiente, e agite durante 30 minutos. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo para originar a Preparação 79 (0,40 g, 43%). Este material foi

usado no passo seguinte sem purificação adicional. ^1H NMR (MeOD): 7,25-7,18 (m, 2H), 7,1-7,08 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H). MS calculado 396,2; MS (M-1) 395,4.

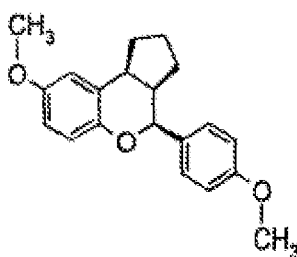
Preparação 80



Arrefeça uma solução da Preparação 74 (1,00 g, 3,03 mmol) em diclorometano anidro (60 mL) até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicione hidreto de diisobutilalumínio (1,0 M em tolueno, 3,6 mL, 3,63 mmol) e agite durante 2 horas. Arrefeça bruscamente com metanol e aqueça até à temperatura ambiente. Adicione acetato de etilo e lave com bicarbonato e salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo. Redissolva a espuma resultante em THF anidro (10 mL) e arrefeça até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicione a Preparação 75 (0,21 M, 45,4 mL, 9,09 mmol) e agite durante 10 minutos. Adicione HCl 1N (50 mL), aqueça até à temperatura ambiente, e agite durante 30 minutos. Adicione acetato de etilo e lave com salmoura. Seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentre sob vácuo para

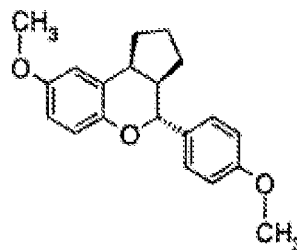
originar a Preparação 80 (0,51 g, 99%) como um óleo vermelho. Este material foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. ^1H NMR (CDCl_3): 7,30 (d, $J = 8,2$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,93-2,69 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08 (s, 9H), 0,32 (s, 6H), 0,22 (s, 6H). MS calculado 540,3; MS (M-1) 539,1.

Preparação 81



racémico

Preparação 82



racémico

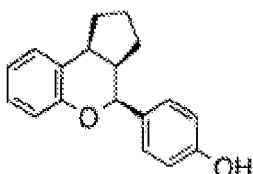
Coloque, num agitador orbital Parr e à temperatura ambiente, uma solução da Preparação 78 (0,33 g, 1,07 mmol) e carvão com 5% de paládio (33 mg) em metanol

(50 mL) sob 60 psi de hidrogénio, e agite durante a noite. Faça passar bastante azoto pela mistura, filtre através de celite, e concentre sob vácuo. Submeta o óleo resultante a cromatografia flash com diclorometano a 60%/hexano para originar a Preparação 81 (90 mg, 27%) e a Preparação 82 (50 mg, 15%) como sólidos rosa-claro. Preparação 81 - ^1H NMR (CDCl_3): 7,35 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,90 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 5,04 (d, $J = 2,5$, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H). MS calculado 310,2; MS (M+1) 311,2.

Preparação 82 - ^1H NMR (CDCl_3): 7,31 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,90 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,74 (d, $J = 2,9$, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,9$, 8,8, 1H), 4,24 (d, $J = 10,8$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 1H). MS calculado 310,2; MS (M+1) 311,2.

Exemplo 17

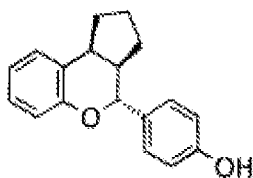
Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano



racémico

Exemplo 18

Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-ciclopentil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano



racémico

Agite uma solução da Preparação 79 (0,40 g, 1,01 mmol) e fluoreto de tetrabutylamônio (1,0 M em THF, 1,1 mL, 1,10 mmol) em THF (5 mL) durante 30 minutos à temperatura ambiente, depois adicione HCl 1 N (5 mL) e agite durante 5 minutos. Adicione acetato de etilo, lave com bicarbonato concentrado e salmoura, seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, e concentre sob vácuo. Redissolva o material bruto em metanol (10 mL) e adicione amônia (2,0 M em metanol, 0,26 mL, 0,52 mmol). Adicione carvão com 5% de paládio (30 mg), coloque um balão de hidrogênio na reação

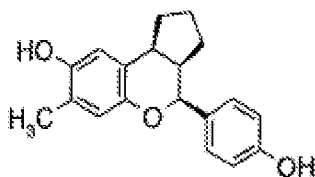
e agite à temperatura ambiente durante a noite. Filtre a mistura reaccional através de celite, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com éter dietílico a 2%/diclorometano para originar os Exemplos 17 e 18 como espumas rosa-claro.

Exemplo 17 - ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,10 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,6$, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H). MS calculado 266,2; MS (M-1) 265,2.

Exemplo 18 - ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,42 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,0$, 3H), 7,04 (t, $J = 7,4$, 7,9, 1H), 6,86 (t, $J = 7,4$, 7,4, 1H), 6,76-6,73 (m, 3H), 4,25 (d, $J = 11,00$, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,48-2,41 (9M, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H). MS calculado 266,2; MS (M-1) 265,2.

Exemplo 19

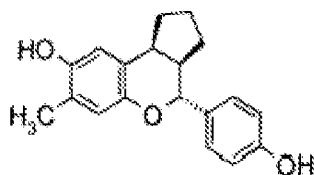
Preparação de (+)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-7-metil-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

Exemplo 20Preparação de

(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-7-metil-ciclopentil[c]3,4-
di-hidro-2H-1-benzopirano



racémico

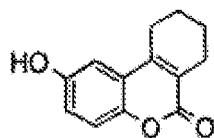
Agite uma solução da Preparação 80 (0,42 g, 0,78 mmol) e fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 1,6 mL, 1,63 mmol) em THF (20 mL) durante 30 minutos à temperatura ambiente, depois adicione HCl 1 N (7 mL) e agite durante 5 minutos. Adicione acetato de etilo, lave com bicarbonato concentrado e salmoura, seque a camada orgânica sobre sulfato de sódio, e concentre sob vácuo. Submeta o produto bruto a cromatografia flash com acetato de etilo a 60%/hexano. Redissolva o material resultante em metanol (10 mL), adicione carvão com 5% de paládio (60 mg), coloque um balão de hidrogénio na reacção e agite à temperatura ambiente durante a noite. Filtre a mistura reaccional através de celite, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash com metanol a 3%/diclorometano para originar os Exemplos 19 e 20 como sólidos rosa-claro.

Exemplo 19 - ¹H NMR (MeOD): 7,24 (d, J = 9,0, 2H), 6,77 (d, J = 9,3, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H),

4,92 (d, $J = 1,6$, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,49-1,28 (m, 3H). MS calculado 296,1; MS (M-1) 295,1.

Exemplo 20 - ^1H NMR (MeOD): 7,22 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,78 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,17, (10,9, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,56-1,45 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 1H). MS calculado 296,1; MS (M-1) 295,1.

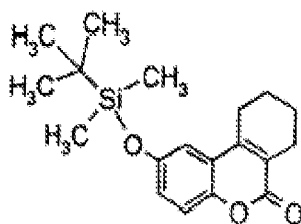
Preparação 83



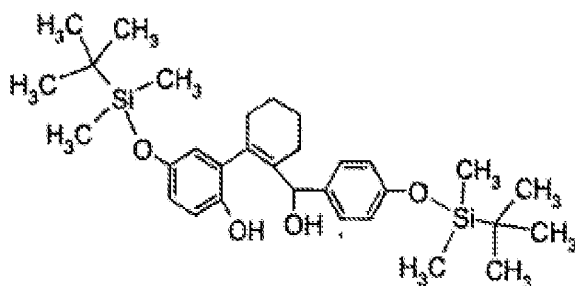
Arrefeça uma solução de hidroquinona (6,0 g, 54,49 mmol) em ácido sulfúrico a 80% (20 mL) até 0 °C e adicione 2-oxo-ciclo-hexano carboxilato de etilo (19,48 g, 114,43 mmol). Agite à temperatura ambiente durante 24 horas. Verta sobre água gelada e recupere o precipitado através de filtração sob vácuo. Lave o sólido recuperado com abundante H_2O . Dissolva o sólido com metanol a 4%/clorofórmio e submeta a cromatografia em coluna flash (sílica-gel; gradiente de 2-5% MeOH em CH_2Cl_2) para originar a Preparação 83 (3,40 g, 29%) como um sólido amorfo branco-sujo. ^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,59 (s, 1H), 7,13 (app d, $J = 9,7$, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H),

2,33-2,36 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H); MS (IS) m/e 217 (M+1).

Preparação 84



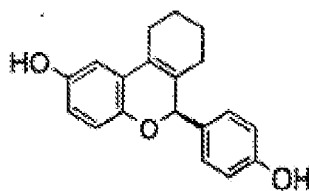
Agite uma solução da Preparação 83 (2,82 g, 13,06 mmol), cloreto de t-butildimetilsililo (2,95 g, 19,58 mmol), imidazol (1,78 g, 26,11 mmol) e 4-(dimetil-amino)piridina (0,32 g, 2,61 mmol) em DMF anidro (75 mL) durante 18 horas à temperatura ambiente. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo claro. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 10-20 de éter dietílico em hexanos) para originar a Preparação 84 (3,80 g, 88%) como um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3): 7,35 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,29, 2,94$ Hz, 1H), 2,44 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 1,62-1,66 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (IS) m/e 331 (M + 1).

Preparação 85

Arrefeça uma solução da Preparação 84 (1,00 g, 3,03 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (35 mL) até -78°C e adicione, gota a gota, uma solução 1,0 molar de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (3,48 mL, 3,48 mmol) de forma a que a temperatura não suba acima dos 65°C . Agite a mistura reaccional a -78°C durante 3,5 horas. Arrefeça bruscamente a mistura reaccional com cloreto de amónio aquoso saturado e tartarato de sódio e potássio aquoso saturado, e depois aqueça a mistura resultante até à temperatura ambiente. Extraia a mistura aquosa resultante com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com tartarato de sódio e potássio aquoso saturado e salmoura, em seguida seque (sulfato de sódio) e concentre sob vácuo. Dissolva o sólido cristalino branco resultante em THF anidro (30 mL). Adicione-o, gota a gota e durante 30 minutos, a uma solução sob agitação e a -78°C da Preparação 75 (8,91 mmol) em THF anidro (18 mL). Agite a mistura reaccional a -78°C durante 1,5 horas. Adicione água (50 mL) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL), em seguida aqueça até à temperatura ambiente, e agite

durante 30 minutos. Extraia a mistura aquosa resultante com éter dietílico e depois com acetato de etilo. Lave os extractos orgânicos combinado com tartarato de sódio e potássio aquoso saturado, água e salmoura, em seguida seque (sulfato de sódio) e concentre sob vácuo. Purifique o material resultante numa coluna flash (sílica-gel; gradiente de acetato de etilo a 25-60% em hexanos) para originar a Preparação 85 (1,10 g, 67%) como um sólido esponjoso branco-sujo. MS (IS) m/e 539 (M-1).

Preparação 86



racémico

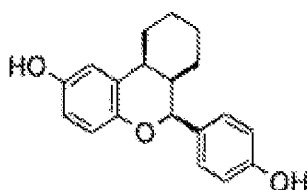
Agite uma solução da Preparação 85 (0,89 g, 1,65 mmol) e fluoreto de tetrabutylamónio (1,0 M em THF, 3,46 mL, 3,46 mmol) em THF (25 mL) durante 10 minutos à temperatura ambiente, depois adicione TFA (0,65 mL, 8,2 mmol) e agite durante 4 horas. Verta a mistura reaccional sobre bicarbonato de sódio aquoso saturado frio. Extraia a mistura aquosa resultante para acetato de etilo. Lave os extractos combinados com salmoura, seque (sulfato de sódio) e concentre sob vácuo. Submeta o produto bruto a cromatografia flash (sílica-gel; gradiente de acetato de etilo a 25-50% em hexanos) para proporcionar o produto da

Preparação 86, 410 mg (85%). MS (IS) m/e 295 ($M + 1$);

Exemplo 21

Preparação de

(⁺)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-hexil[c]3,4-di-
hidro-2H-1-benzopirano

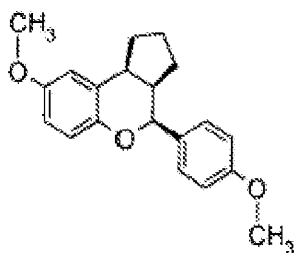


racémico

Dissolva a Preparação 86 (380 mg, 1,30 mmol) em metanol (17 mL), adicione uma solução 2,0 M de amónia em metanol (0,323 mL, 0,65 mmol) e carvão com 5% de paládio (225 mg). Coloque um balão de hidrogénio na reacção e agite à temperatura ambiente durante a noite. Filtre a mistura reaccional através de celite, concentre sob vácuo, e submeta a cromatografia flash o material resultante (sílica-gel; gradiente de acetato de etilo a 25-45% em hexanos) para originar o Exemplo 21 como uma espuma sólida rosa-claro, 190 mg (50%). Exemplo 21 - ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,60$, 2H), 6,67 (app d, $J = 2,35$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 6,49 (app dd, $J = 9,00, 2,74$ Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,90-1,12 (m, 4H). MS (IS) m/e 295 ($M - 1$).

Exemplo 22Preparação de

(⁺)-2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano

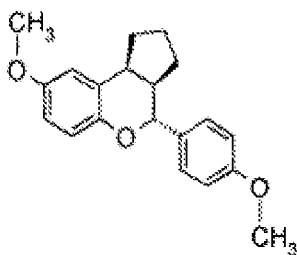


racémico

Ver preparação 81.

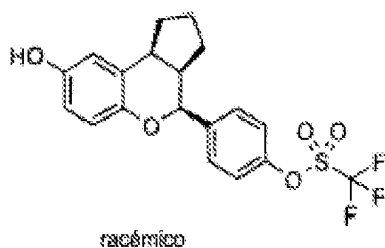
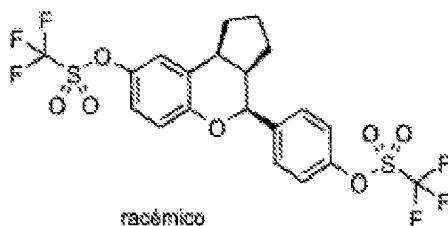
Exemplo 23Preparação de

(⁺)-2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano



racémico

Ver preparação 82.

Preparação 87Preparação 88

Agite uma solução do Exemplo 1 (0,100 g, 0,354 mmol) e carbonato de cézio (0,287 g, 0,88 mmol) em DMF (5 mL) durante 5 minutos. Adicione N-feniltriflamida (0,136 g, 0,38 mmol) numa só porção e deixe a solução sob agitação durante 16 horas. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2x) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-10-25 de acetato de etilo em hexanos) para originar

separadamente a Preparação 88 (0,038 g, 20%) seguida pela Preparação 87 (0,052 g, 36%) como sólidos brancos. ^1H NMR da Preparação 88 (CDCl_3): 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,8, 9,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,57 (dt, $J = 2,8, 7,8$ Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (m, 1H). ^1H NMR da Preparação 87 (CDCl_3): 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,55 (br s, 1h), 3,49 (dt, $J = 2,8, 7,8$ Hz, 1H), 2,62 (dq, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,31 (m, 1H).

Exemplo 24

Preparação de

($^+$)-2-(4-aminocarbonilfenil)-6-aminocarbonil-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



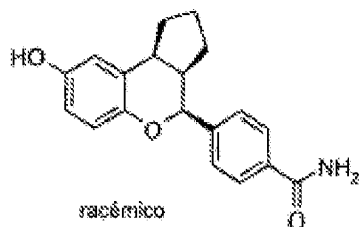
Agite uma solução da Preparação 88 (0,038 g, 0,07 mmol) e dicloreto de paládio(II)-bis(trifenilfosfina) (0,003 g, 0,0035 mmol) em DMSO (1 mL) e hexametildisilazano (0,25 mL). Adicione uma camada atmosférica de monóxido de carbono e aqueça a mistura reaccional a 80 °C durante 16

horas. Deixe que a reacção arrefeça até à temperatura ambiente. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2x) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-50-80 de acetato de etilo em hexanos) para originar o Exemplo 24 (0,011 g, 47%) como um sólido branco. ^1H NMR do Exemplo 24 (CDCl_3): 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,10 (br s, 2H), 5,80 (br s, 2H), 5,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,57 (br t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,34 (m, 1H).

Exemplo 25

Preparação de

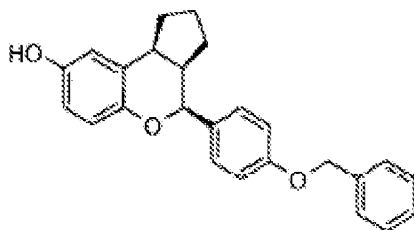
($^+$)-2-(4-aminocarbonilfenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-
di-hidro-2H-1-benzopirano



Agite uma solução da Preparação 87 (0,052 g, 0,126 mmol) e dicloreto de paládio(II)-bis(trifenilfosfina)

(0,005 g, 0,006 mmol) em DMSO (1 mL) e hexametildisilazano (0,25 mL). Adicione uma camada atmosférica de monóxido de carbono e aqueça a mistura reaccional a 80 °C durante 16 horas. Deixe que a reacção arrefeça até à temperatura ambiente. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2×) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-50-80 de acetato de etilo em hexanos) para originar o Exemplo 25 (0,022 g, 47%) como um sólido branco. ^1H NMR do Exemplo 25 (CDCl_3): 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 5,9-6,2 (br d, 2H), 5,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,49 (dt, $J = 2,0, 7,8$ Hz, 1H), 2,62 (dq, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,42-1,65 (m, 3H), 1,29 (m, 1H).

Preparação 89



racémico

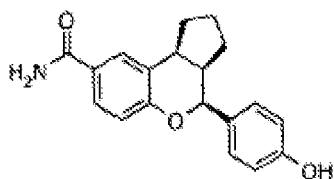
Agite uma solução do Exemplo 1 (0,100 g, 0,354

mmol) e carbonato de césio (0,287 g, 0,88 mmol) em DMF (4 mL) durante 5 minutos. Adicione cloreto de benzilo (0,045 mL, 0,39 mmol) e deixe a solução sob agitação durante 4 horas. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2x) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-15-30 de acetato de etilo em hexanos) para originar uma mistura inseparável 2:1 de dois éteres monobenzílicos intermediários (0,062 g, 47%). ^1H NMR do éter benzílico principal da Preparação 89 (CD_3OD): 7,46 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,01 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,47 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,37 (m, 1H).

Exemplo 26

Preparação de

($^+$)-2-(4-hidroxifenil)-6-aminocarbonil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



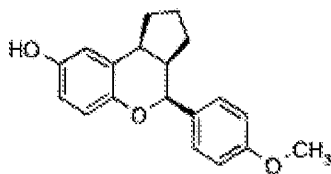
Agite uma solução dos éteres benzílicos intermediários da Preparação 89 (0,062 g, 0,166 mmol) e carbonato de cézio (0,108 g, 0,33 mmol) em DMF (4 mL) durante 5 minutos. Adicione N-fenil triflamida (0,089 g, 0,249 mmol) e deixe a solução sob agitação durante 4 horas. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2x) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purificação do sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-10-20 de acetato de etilo em hexanos) produz uma mistura inseparável 2:1 de dois triflatos intermediários (0,070 g, 84%). Agite uma solução das triflamidas resultantes e dicloreto de paládio(II)-bis(trifenilfosfina) (0,003 g, 0,0035 mmol) em DMF (0,42 mL) e hexametildisilazano (0,12 mL). Adicione uma camada atmosférica de monóxido de carbono e aqueça a mistura reaccional a 80 °C durante 16 horas. Deixe que a reacção arrefeça até à temperatura ambiente. Adicione bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraia com acetato de etilo. Lave os extractos combinados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água (2x) e salmoura, seque (sulfato de sódio) e evapore para proporcionar um sólido amarelo. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-50-80 de acetato de etilo em hexanos) para originar uma mistura inseparável 2:1 de carboxamidas (0,021 g, 37%) como um sólido branco. Agite uma solução das carboxamidas (0,021 g, 0,051 mmol) e carvão com 10% de Pd (0,005 g) em THF (4 mL) e MeOH (10 mL), sob

H₂ (40 psi) e durante 4 horas. Purgue com N₂, e depois filtre para proporcionar uma mistura do desejado Exemplo 26 e Exemplo 25, os quais são separados por HPLC.

Exemplo 27

Preparação de

(⁺)-2-(4-metoxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-
2H-1-benzopirano

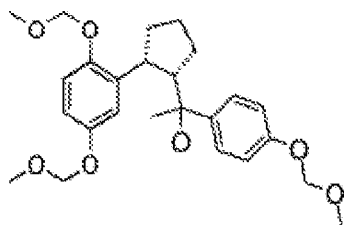


racémico

Agite uma solução do Exemplo 1 (0,060 g, 0,21 mmol) e diisopropiletilamina (0,044 mL, 0,25 mmol) em MeOH (0,1 mL) e acetonitrilo (1 mL) durante 5 minutos. Adicione uma solução de trimetilsilil diazometano (0,105 mL, 2,0 M em hexanos, 0,21 mmol), e deixe a mistura reaccional sob agitação durante 16 horas. Concentre a mistura para proporcionar um sólido amarelo claro. Purifique o sólido resultante por cromatografia flash (sílica-gel; gradiente 0-10-20 de acetato de etilo em hexanos) para originar o Exemplo 22 (0,009 g, 14%), o Exemplo 27 (0,021 g, 33%) como um sólido branco, o Exemplo 7 (0,008 g, 9%), e o material de partida recuperado (0,018 g, 30%). ¹H NMR do Exemplo 27 (CDCl₃): 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H),

6,59 (dd, $J = 3,2, 8,4$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,46 (dt, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,36-1,70 (m, 4H). MS calculado 296,2; MS (M-1) 295,1.

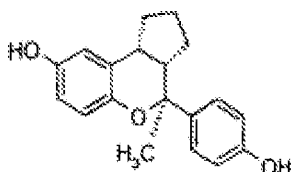
Preparação 90



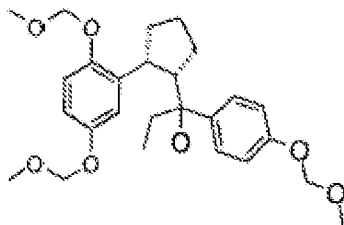
Arrefeça uma mistura da Preparação 55 (150 mg, 0,35 mmol) e THF (4 mL) até 0 °C. Adicione metil lítio (1,6M em Et₂O, 0,31 mL) gota a gota. Agite a mistura reaccional durante 30 minutos e arrefeça bruscamente com NH₄Cl saturado. Extraia com EtOAc (2×), seque (Na₂SO₄), filtre e concentre sob vácuo. O produto da Preparação 90 é puro e é usado no passo seguinte sem purificação adicional. HRMS calculado 469,2202; encontrado (electrospray, M+Na) 469,2205.

Exemplo 28Preparação de

(⁺)-2-metil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-
di-hidro-2H-1-benzopirano



A uma solução da Preparação 90 (60 mg, 0,13 mmol) em metanol anidro (6 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (25 mg, 0,13 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas sob azoto. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentre sob vácuo e purifique por cromatografia flash (10 g SiO₂, 40 mL/min, 20-50% EtOAc/Hex durante 25 minutos) para originar o Exemplo 28 (30 mg, 0,1 mmol, 70%) como um sólido amarelo. HRMS calculado 296,1412; encontrado (EI+) 296,1436.

Preparação 91

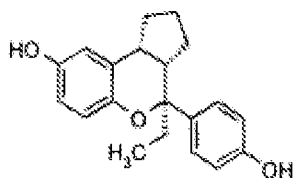
Arrefeça uma mistura da Preparação 55 (115 mg, 0,27 mmol) e THF (4 mL) até 0 °C. Adicione EtMgCl (2,0 M em

THF, 0,27 mL) gota a gota. Agite a mistura reaccional durante 30 minutos e arrefeça bruscamente com NH_4Cl saturado. Extraia com EtOAc (2x), seque (Na_2SO_4), filtre e concentre sob vácuo. Purifique por cromatografia flash (10 g SiO_2 , 40 mL/min, 0-30% EtOAc/Hex durante 25 min e EtOAc a 30% durante 7 minutos) para originar a Preparação 91 (95 mg, 77%) como um óleo amarelo pálido. HRMS calculado 483,2359; encontrado (electrospray, $\text{M}+\text{Na}$) 483,2325.

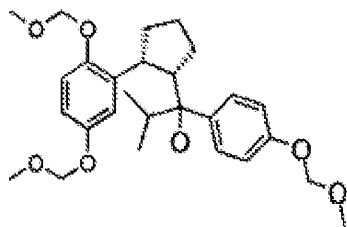
Exemplo 29

Preparação de

(⁺)-2-etil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-
di-hidro-2H-1-benzopirano



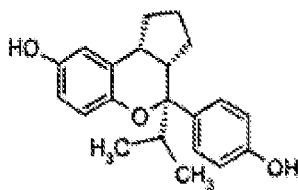
A uma solução da Preparação 91 (70 mg, 0,15 mmol) em metanol anidro (6 mL) adicione ácido p-toluenossulfônico (29 mg, 0,15 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas sob azoto. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentre sob vácuo e purifique por cromatografia flash (10 g SiO_2 , 40 mL/min, 10-40% EtOAc/Hex durante 25 minutos) para originar o Exemplo 29 (40 mg, 0,13 mmol, 87%) como um sólido rosa. HRMS calculado 310,1569; encontrado (EI^+) 310,1578.

Preparação 92

Arrefeça uma mistura da Preparação 55 (115 mg, 0,27 mmol) e THF (4 mL) até 0 °C. Adicione i-PrMgCl (2,0 M em THF, 0,27 mL) gota a gota. Aqueça a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agite durante noite. Arrefeça bruscamente com NH₄Cl saturado, extraia com EtOAc (2×), seque (Na₂SO₄), filtre e concentre sob vácuo. Purifique por cromatografia flash (10 g SiO₂, 40 mL/min, 0-30% EtOAc/Hex durante 25 min e EtOAc a 30% durante 7 minutos) para originar a Preparação 92 (70 mg, 55%) como um óleo amarelo pálido. HRMS calculado 497,2515; encontrado (electrospray, M+Na) 497,2500.

Exemplo 30Preparação de

(+)-2-(1-metiletil)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-
ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano



A uma solução da Preparação 92 (60 mg, 0,13 mmol) em metanol anidro (6 mL) adicione ácido p-toluenossulfónico (25 mg, 0,13 mmol) e aqueça a solução resultante a 50 °C durante 18 horas sob azoto. Arrefeça a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentre sob vácuo e purifique por cromatografia flash (10 g SiO₂, 40 mL/min, 10-40% EtOAc/Hex durante 25 minutos) para originar o Exemplo 30 (32 mg, 0,1 mmol, 78%) como um sólido rosa. MS calculado 323,16; encontrado (electrospray, M-1) 323,1.

Procedimentos de Teste

Ensaio de Ligação a ER

O ensaio de competição de ligação a ER foi efectuado num tampão contendo 50 mM de N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etanossulfónico] (Hepes), pH 7,5, 1,5 mM de EDTA, 150 mM de NaCl, 10% de glicerol, 1 mg/mL de ovalbumina, 5mM de DTT, 0,025 µCi por poço de ³H-Estradiol (NEN # NET517 a 118 Ci/mmol, 1 mCi/mL), e 10 ng/poço de Receptor ERA α ou ER β (PanVera). Os compostos de competição foram adicionados a 10 concentrações diferentes. A ligação não específica foi determinada na presença de 1 µM de E2 (17- β Estradiol, Sigma, St. Louis, MO). A mistura reaccional de ligação (140 µL) foi incubada durante 4 horas à temperatura ambiente, sendo em seguida adicionados 70 µL de tampão frio de carvão vegetal revestido com dextrano (DCC) a cada mistura reaccional (o tampão de DCC foi preparado por adição de

0,75 g de carvão vegetal [Sigma] e 0,25 g de dextrano [Pharmacia] por 50 mL de tampão de ensaio). As placas de incubação foram agitadas durante 8 minutos num agitador orbital a 4 °C e em seguida centrifugadas a 3.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Transferiu-se uma alíquota de 120 µL da mistura para outra placa de 96 poços branca de fundo liso (Costar) e adicionou-se a cada poço 175 µL de fluido de cintilação Wallac Optiphase Hisafe 3. As placas foram seladas e em seguida agitadas vigorosamente num agitador orbital. Após uma incubação de 2,5 horas, contou-se a radioactividade num contador Wallac Microbeta. Calculou-se a IC_{50} e a percentagem de inibição a 10 µM. O K_d para o ^3H -Estradiol foi determinado por ligação de saturação aos receptores ER α e ER β . Os valores de IC_{50} para os compostos foram convertidos em valores de K_i utilizando-se a equação Cheng-Prusoff e os valores de K_d determinados por ensaio de ligação de saturação. Os compostos dos Exemplos 1-30 são activos no ensaio, conforme descrito. Os compostos da Tabela 1 ligam-se ao receptor ER beta com um K_i inferior a 100 nM. Os compostos preferidos ligam-se ao receptor ER beta com um K_i inferior a 20 nM. Os compostos mais preferidos ligam-se ao receptor ER beta com um K_i inferior a 1 nM. Os compostos que são selectivos para se ligarem ao receptor ER beta comparativamente ao receptor ER alfa, ligam-se ao receptor ER beta com um K_i inferior comparativamente ao K_i para o receptor ER alfa. Compostos selectivos ao ER beta preferidos ligam-se ao receptor ER beta com uma razão $K_i(ER\text{ alfa})/K_i(ER\text{ beta})$ maior do que 4, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Razão de K_i (nM) para ER alfa/ K_i (nM) para ER beta

Exemplo	K_i (nM) ER alfa/ K_i (nM) ER beta
1	8,0
2	1,4
3	1,2
4	4,7
5	0,5
6	2,3
7	5,1
8	5,3
9	13
10	2,5
11	1,6
12	2,3
13	4,4
14	2,6
15	11
16	1,4
17	1,9
18	3,8
19	2,0
20	0,6
21	4,6
28	4,6
29	1,3
30	1,4

Ensaio de Xenoenxerto de PCa Humano de LNCaP

Os agonistas de ERbeta são avaliados pelos seus efeitos no crescimento de xenoenxertos de cancro da próstata (PCa) humano sensível a andrógeno LNCaP, os quais são crescidos em ratinhos machos intactos, sexualmente maduros (5-6 semanas de idade) Hsd: Athymic Nude-nu (Atímicos sem pelos). Injectam-se bilateralmente $2,0 \times 10^6$ células tumorais de LNCaP pela via subcutânea na região pré-traqueal de ratinhos machos testicularmente intactos. Os ratinhos são castrados pela via escrotal para servir como grupo de controlo positivo. Os compostos de teste são administrados uma vez por dia através de administração subcutânea ou gavagem em níveis de doses múltiplas num volume de 0,2 ml aos ratinhos com xenoenxerto, começando-se no dia seguinte à injeção do tumor. Os compostos de teste são reformulados semanalmente com base na média de um grupo de pesos corporais médios. O veículo para estes estudos é carboximetil celulose (CMC) a 1% com 0,25% de Tween 80. As medições dos pesos dos corpos e dos tumores são registadas semanalmente e inseridas directamente numa folha de cálculo do JMPTM (SAS; Cary, NC) através de uma medição calibrada electrónica. Os volumes dos tumores em mm³ são calculados no JMP usando-se a seguinte fórmula: $L \times W \times H \times 0,5236$. As respostas dos pesos dos tumores e dos corpos são registadas semanalmente para ratinhos individuais. Quando os volumes dos tumores LNCaP entram na expansão de fase logarítmica, as lesões são medidas cada 3-4 dias. As taxas de crescimento são determinadas usando-se modelação linear dos

valores do log do tumor e o tempo para o insucesso do tratamento (vol. de tumor = 1300-1500 mm³) é determinado usando-se um modelo de extrapolação linear (SAS; Cary, NC). Devido às considerações humanitárias do uso de animais, os animais são sacrificados quando os volumes dos seus tumores se aproximam de 1200-1400 mm³. Na autópsia é feita uma medição final do tumor e do peso do corpo e todo o sangue obtido por punção cardíaca, o qual se deixa coagular em gelo. O soro é transferido para micro tubos Eppendorf de 0,5 ml apropriadamente marcados, e as amostras armazenadas a -80 °C para análise de biomarcador.

Procedimento Geral de Preparação dos Ratos

Obtiveram-se ratos fêmea Sprague Dawley (gama de pesos de 200 a 225 g) com setenta e cinco dias de idade (salvo indicação em contrário) nos Charles River Laboratories (Portage, MI). Os animais são bilateralmente ovariectomizados (OVX) ou expostos a um procedimento cirúrgico Sham nos Charles River Laboratories, e transportados uma semana depois. Ao chegarem são alojados em gaiolas metálicas suspensas em grupos de 3 ou 4 por gaiola, tendo livre acesso (*ad libitum*) à comida (teor em cálcio de aproximadamente 0,5%) e a água durante uma semana. A temperatura ambiente é mantida a 22,2° ± 1,7°C com uma humidade relativa mínima de 40%. O fotoperíodo na sala foi de 12 horas de luz e 12 horas de escuridão.

Regímen de Dosagem e Recolha de Tecido: Após um

período de aclimação de uma semana (portanto, duas semanas pós-OVX), é iniciado o doseamento diário com um composto de fórmula (I) ("F-I"). O 17 α -etinil estradiol ou o F-I é dado oralmente, salvo indicação em contrário, como uma suspensão em carboximetilcelulose a 1% ou dissolvido em ciclodextrina a 20%. Os animais são doseados diariamente durante 4 dias. Após o regime de dosagem, os animais são pesados e anestesiados com uma mistura de cetamina:Xilazina (2:1, v:v), e uma amostra de sangue recolhida por punção cardíaca. Os animais são depois sacrificados por asfixia com CO₂, o útero é removido através de uma incisão abdominal vertical (*midline*), e o peso uterino húmido determinado. O 17 α -etinil estradiol é obtido a partir da Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

Doença Cardiovascular/Hiperlipidemia

As amostras de sangue anteriores são deixadas coagular à temperatura ambiente durante 2 horas, e o soro obtido após centrifugação durante 10 minutos a 3000 rpm. O colesterol do soro é determinado usando-se um ensaio de colesterol de elevado desempenho Boehringer Mannheim Diagnostics. De forma resumida, o colesterol é oxidado a colest-4-en-3-ona e peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio reage em seguida com fenol e 4-aminofenazona na presença de peroxidase para produzir um corante imina p-quinona, o qual é lido espectrofotometricamente a 500 nm. A concentração de colesterol é então calculada com base numa curva padrão. Todo o ensaio é automatizado usando-se uma

Biomek Automated Workstation.

Ensaio Uterino de Peroxidase Eosinofílica (EPO)

Os úteros anteriores são mantidos a 4 °C até à altura da análise enzimática. Os úteros são então homogeneizados em 50 volumes de tampão Tris 50 mM (pH 8,0) contendo 0,005% de Triton X-100. Após a adição de 0,01% de peróxido de hidrogénio e 10 mM de O-fenilenodiamina (concentrações finais) em tampão Tris, monitoriza-se o aumento na absorvância a 450 nm durante um minuto. A presença de eosinófilos no útero é uma indicação da actividade estrogénica de um composto. A velocidade máxima num intervalo de 15 segundos é determinada com a parte inicial, linear da curva da reacção.

Procedimento de Teste de Inibição de Perda Óssea (Osteoporose)

Seguindo-se o procedimento de preparação geral anteriormente descrito, os ratos são tratados diariamente durante trinta e cinco dias (6 ratos por grupo de tratamento) e sacrificados por asfixia com dióxido de carbono no 36º dia. O período de trinta e cinco dias é suficiente para permitir uma redução máxima na densidade óssea, medida conforme aqui descrito. Na altura do sacrifício, os úteros são removidos, tira-se o tecido estranho, e os fluidos são expelidos antes da determinação do peso húmido para se confirmar a deficiência de

estrogénio associada à ovariectomia completa. O peso uterino é habitualmente reduzido em cerca de 75% em resposta à ovariectomia. Os úteros são em seguida colocados em formalina tamponada neutra a 10% para análise histológica subsequente.

Os fémures direitos são excisados, geram-se raios-X digitalizados, e analisa-se por um programa de análise de imagem (imagem NIH) na metáfise distal. O aspecto proximal da tíbia destes animais é também analisado através de tomografia computadorizada quantitativa. De acordo com os procedimentos anteriores, o é administrado oralmente aos animais de teste F-I ou etinil estradiol (EE₂) em hidroxipropil β-ciclodextrina a 20%.

Métodos Terapêuticos de Uso e Dosagens

Várias das doenças e condições aqui descritas para serem tratadas são bem conhecidas e compreendidas pelos peritos na área. É também reconhecido que um perito na área pode influenciar as doenças e condições associadas através de tratamento de um paciente actualmente afligido com as doenças ou condições ou através de tratamento profiláctico de um paciente afligido com as doenças ou condições com uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos de fórmula (I).

Da forma como é aqui usado, o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero

que se encontra atormentado com uma doença particular mediada por receptor-beta de estrogénio. Está implícito que cobaias, cães, gatos, ratos, ratinhos, cavalos, gado, ovelhas e humanos são exemplos de animais dentro do âmbito do significado do termo.

Da forma como é aqui usado, o termo "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto de fórmula (I) refere-se a uma quantidade que é eficaz no controlo de doenças e condições associadas a doenças mediadas por receptor-beta de estrogénio tais como cancro da próstata, hiperplasia prostática benigna, cancro testicular, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas, incontinência urinária, desordens do CNS, desordens do tracto GI e osteoporose. Pretende-se que o termo "controlo" se refira a todos os processos em que possa haver um abrandamento, interrupção, atraso ou paragem da progressão das doenças e condições aqui descritas, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas das doenças e condições, mas inclui o tratamento profiláctico das doenças e condições associadas às doenças mediadas por receptor-beta de estrogénio tais como cancro da próstata, hiperplasia prostática benigna, cancro testicular, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas, incontinência urinária, CNS, desordens do tracto GI e osteoporose.

Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode ser facilmente determinada pelo médico que faz o diagnóstico, tal como um perito na área, através do uso de técnicas

convencionais e por observação de resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade terapêuticamente eficaz, a dose, são considerados vários factores pelo médico que faz o diagnóstico, incluindo, mas não estando limitados a: espécie do mamífero; seu tamanho, idade, e saúde geral; doença específica envolvida; o grau de ou envolvimento ou a gravidade da doença; resposta do paciente individual; composto particular administrado; modo de administração; característica de biodisponibilidade da preparação administrada; regime de dosagem seleccionado; uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

Espera-se que uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) varie entre cerca de 0,001 miligramas por quilograma de peso do corpo por dia (mg/kg/dia) até cerca de 100 mg/kg/dia. Quantidades preferidas podem ser determinadas por um perito na área.

Ao se efectuar o tratamento de um paciente atormentado com as doenças e condições acima descritas, pode-se administrar um composto de fórmula (I) em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível numa quantidade terapêuticamente eficaz, incluindo as vias oral, de inalação e parentéricas. Por exemplo, os compostos de fórmula (I) podem ser administrados oralmente, por inalação de um aerossol ou pó seco, de forma subcutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, tópica e semelhantes. A administração oral ou por inalação

é geralmente preferida para o tratamento de doenças respiratórias, como por exemplo asma. Um perito na área de preparação de formulações pode facilmente seleccionar a forma e o modo de administração apropriados, dependendo das características particulares do composto seleccionado, do estado da doença ou condição a ser tratada, da fase da doença ou condição, e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edição, Mack Publishing Co. (1990)).

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sós ou na forma de uma composição farmacêutica em combinação com portadores ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinadas pela solubilidade e propriedades químicas do composto seleccionado, pela via de administração escolhida e pela prática farmacêutica padrão. Os compostos da presente invenção, embora sejam por si só eficazes, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, tais como sais de adição de ácido ou sais de adição de base, para fins de estabilidade, conveniência de cristalização, maior solubilidade e semelhantes.

Noutra concretização, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), misturado ou de outra forma em associação com um ou mais portadores ou excipientes farmacêuticamente

aceitáveis.

As composições farmacêuticas são preparadas de uma forma bem conhecida na arte farmacêutica. O portador ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que pode servir como um veículo ou meio para o ingrediente activo. Portadores ou excipientes apropriados são bem conhecidos na área. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, inalação, uso parentérico ou tópico e pode ser administrada ao paciente na forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, solução, suspensões, ou semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um portador comestível. Podem estar envolvidos em cápsulas de gelatina ou serem submetidos a compressão para originarem comprimidos. Com a finalidade de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias, pastilhas elásticas e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelo menos 4% do composto da presente invenção, o ingrediente activo, mas isto pode ser variado, dependendo da forma particular, e pode convenientemente estar entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade do composto presente em composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. Composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção

podem ser determinadas por um indivíduo perito na área.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: agentes ligantes tais como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; excipientes tais como amido ou lactose, agentes desintegrantes tais como ácido algínico, Primogel, amido de milho e semelhantes; lubrificantes tais como estearato de magnésio ou Sterotex; glidantes tais como dióxido de silício coloidal; e podem ser adicionados agentes adocicantes tais como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aromatizante de laranja. Quando a forma de dosagem unitária for uma cápsula, pode conter, para além dos materiais do tipos anteriores, um portador líquido tal como polietileno glicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitárias podem conter outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, os comprimidos ou as pílulas podem ser revestidos com açúcar, goma-laca, ou outros agentes de revestimento entéricos. Um xarope pode conter, para além dos presentes compostos, sacarose como um agente adoçante e certos conservantes, corantes e agentes de coloração e aromas. Os materiais usados na preparação destas várias composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades usadas.

Para o fim de administração terapêutica parenté-

rica, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações deverão conter pelo menos 0,1% de um composto da invenção, mas isto pode ser variado e este estar entre 0,1 e cerca de 50% do peso da mesma. A quantidade do composto de fórmula (I) presente em tais composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. Composições e preparações preferidas podem ser determinadas por um perito na área.

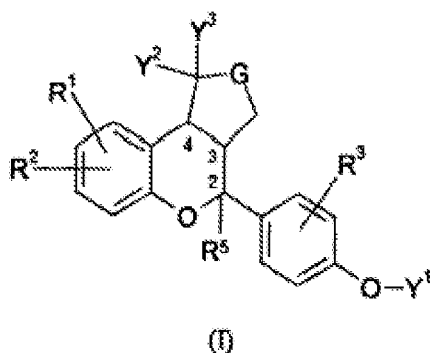
Os compostos da presente invenção podem também ser administrados por inalação, tal como por aerossol ou pó seco. A administração pode ser através de um gás liquefeito ou comprimido ou através de um sistema de bombagem adequado que liberta os compostos da presente invenção ou uma formulação dos mesmos. As formulações para administração por inalação de compostos de fórmula (I) podem ser proporcionadas em sistemas de fase única, bi-fásicos ou tri-fásicos. Estão disponíveis vários sistemas para a administração por aerossóis dos compostos de fórmula (I). As formulações de pó seco são preparadas através de peletização ou moagem do composto de fórmula (I) até um tamanho de partícula apropriado ou através de mistura do composto de fórmula (I), peletizado ou moído, com um material portador adequado, tal como lactose e semelhantes. A administração por inalação inclui o recipiente necessário, activadores, válvulas, sub-recipientes e semelhantes. Aerossóis e formulações de pó seco preferidos para administração por inalação podem ser determinados por um perito na área.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados topicamente, e quando assim for o portador pode convenientemente incluir uma solução, pomada ou base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolatum, lanolina, polietileno glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool, e emulsionadores e estabilizadores. As formulações tópicas podem conter uma concentração do composto de fórmula (I) ou do seu sal farmacêutico entre cerca de 0,1 até cerca de 10% m/v (massa por unidade de volume).

As soluções ou suspensões podem também incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluente estéreis tais como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicól ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil paraben; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etileno diaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser colocada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula I



em que

R^1 , R^2 e R^3 são cada um independentemente -H, alquilo C_1-C_6 , -OH, alcoxi C_1-C_6 , halo ou $-CF_3$;

R^5 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são cada um independentemente -H ou alquilo C_1-C_6 ; e G é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 em que G é $-CH_2-$.

3. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 ou 2 em que Y^2 e Y^3 são ambos -H.

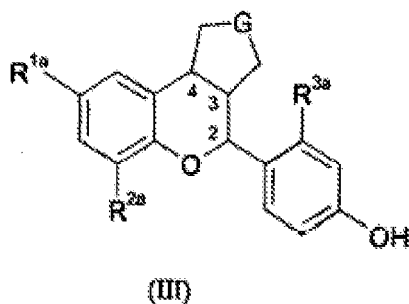
4. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3 em que pelo menos um de R^1 e R^2 é -OH.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4 em que R^3 é -H.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5 em que Y^1 é -H.

7. Um composto de acordo com a Reivindicação 4 em que um de R^1 e R^2 é -OH e o outro é -H.

8. Um composto de fórmula III



em que

R^{1a} é -H, -OH ou -F;

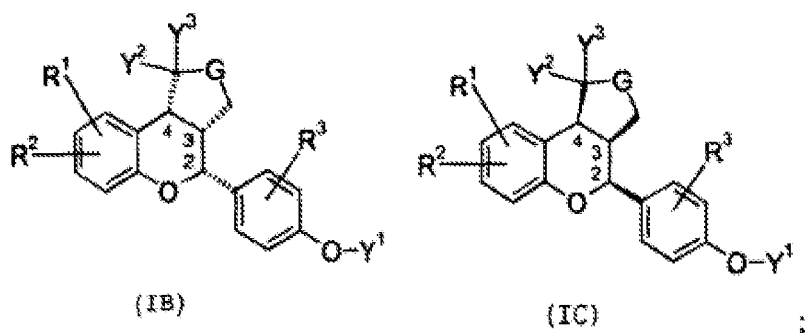
R^{2a} é -H, -CH₃ ou -OCH₃;

R^{3a} é -H ou -CH₃;

G é -CH₂-, -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH₂-CH₂-;

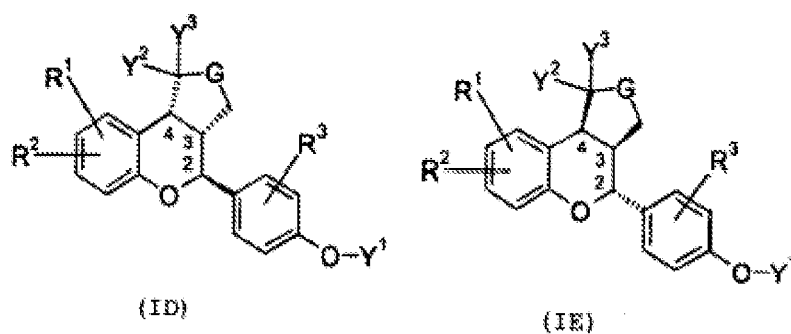
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 8 em que o composto tem a fórmula IB ou IC:



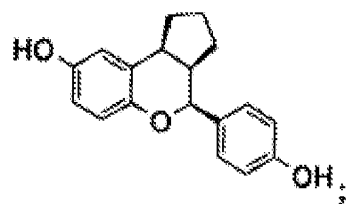
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 8 em que o composto tem a fórmula ID ou IE:

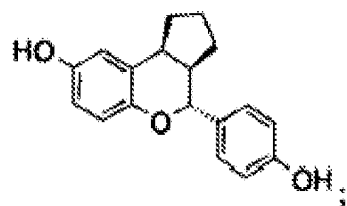


ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

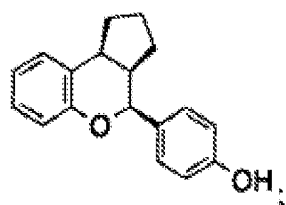
11. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 com a fórmula:



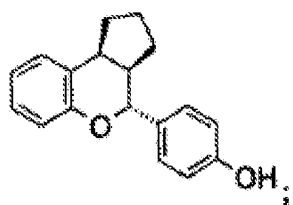
racémico



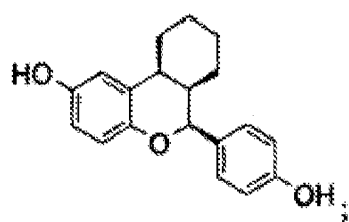
racémico



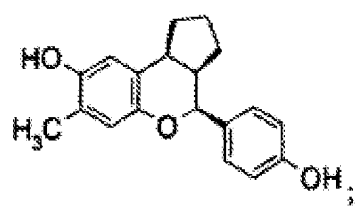
racémico



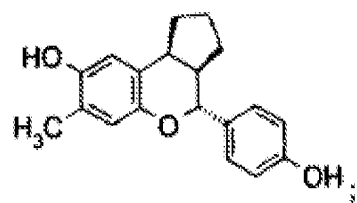
racémico



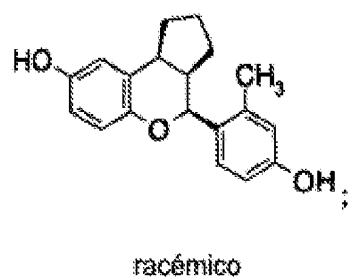
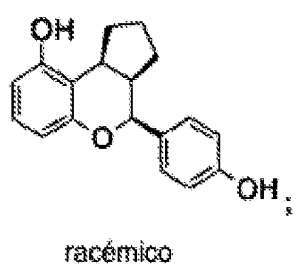
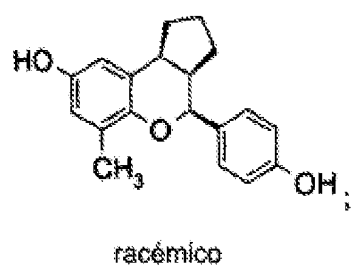
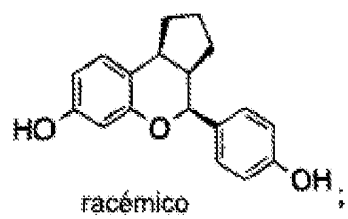
racémico

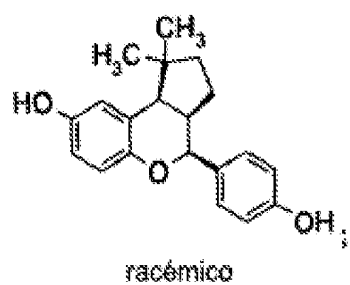
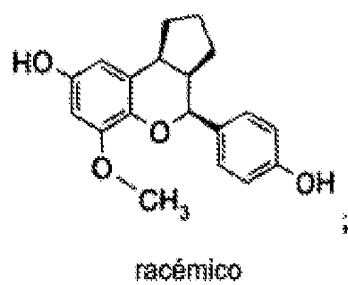
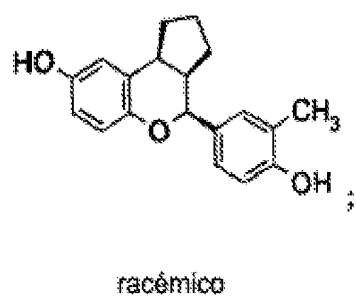
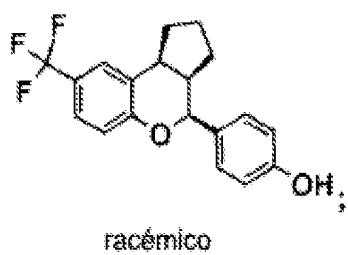


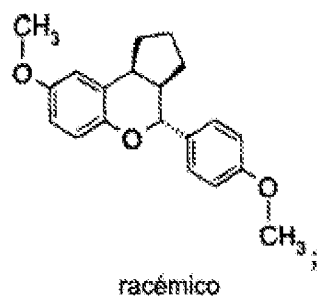
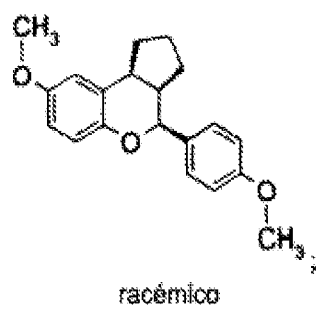
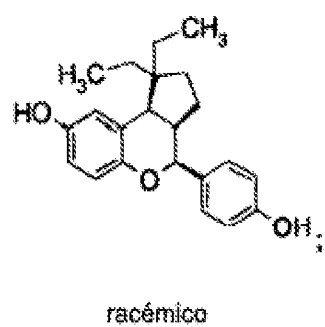
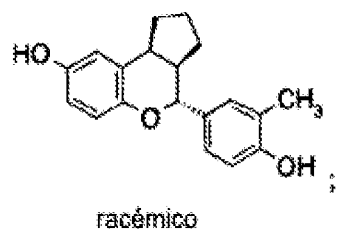
racémico

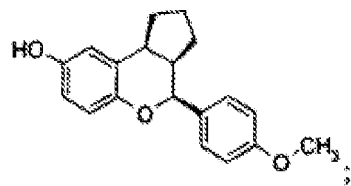


racémico

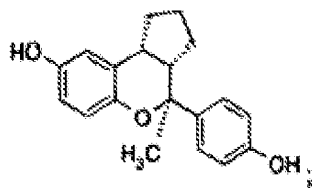




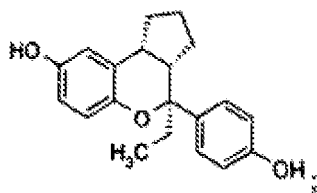




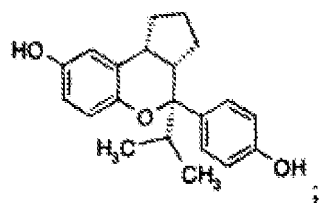
racémico



racémico



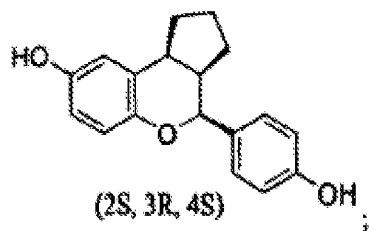
racémico



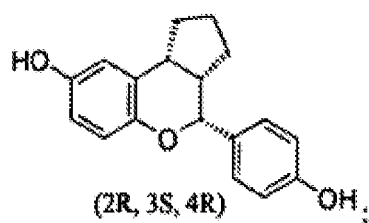
racémico

ou um sal ou enantiómero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 com a fórmula:

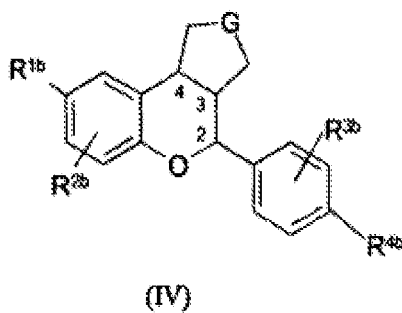


ou



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Um composto de fórmula IV:



em que

R^{1b} é amido ou hidroxil;

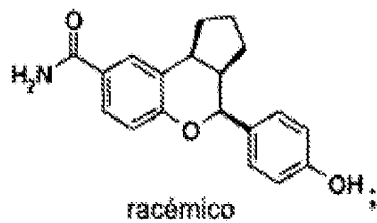
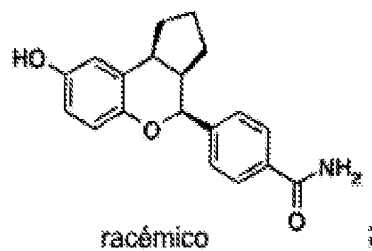
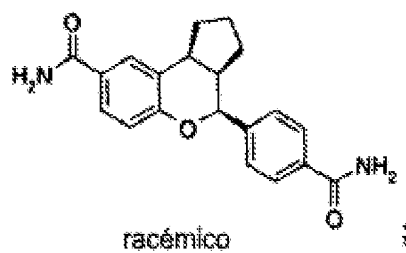
R^{2b} é -H ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{3b} é -H ou alquilo C_1-C_6 ;

R^{4b} é amido ou hidroxil; e

G é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

14. Um composto de acordo com a Reivindicação 13
com a fórmula



ou um sal ou enantiômero farmacêuticamente aceitável do
mesmo.

15. Um composto seleccionado do grupo constituído por:

a) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

b) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-trifluorometil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

c) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-metil-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

d) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-fluoro-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

e) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

f) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-7-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

g) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

h) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-heptil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

i) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-8-metoxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

j) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dimetil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

k) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-11,11-dietil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

l) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

m) $(\pm)$ -2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano

- n) $(\pm)$ -2-(2-metil-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - o) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - p) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-7-metil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - q) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclo-hexil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - r) $(\pm)$ -2-(4-metoxifenil)-6-metoxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - s) $(\pm)$ -2-(4-aminocarbonilfenil)-6-aminocarbonil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - t) $(\pm)$ -2-(4-aminocarbonilfenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - u) $(\pm)$ -2-(4-hidroxifenil)-6-aminocarbonil-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - v) $(\pm)$ -2-(4-metoxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil-[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - w) $(\pm)$ -2-metil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - x) $(\pm)$ -2-etil-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
 - y) $(\pm)$ -2-(1-metiletil)-2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxi-ciclopentil[c]3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano
- um sal ou enantiômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

16. Uma composição farmacêutica que contém um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 12 e um portador farmacêuticamente aceitável.

17. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 12 para uso num método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

18. Uso de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 12 no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma condição de doença mediada por receptor beta de estrogénio.

19. Uso de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 12 no fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro da próstata.

20. Uso de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1 a 12 no fabrico de um medicamento para o tratamento de hiperplasia prostática benigna.