



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

(21) **PI0613711-3 A2**

(22) Data de Depósito: 16/06/2006
(43) Data da Publicação: 01/02/2011
(RPI 2091)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 405/06
C07D 495/04
C07D 307/93
C07D 409/12
C07D 407/12
C07D 405/12
C07D 417/12
C07D 413/12
C07D 413/06
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 491/04
C07D 491/10
C07D 493/04
A61K 31/34

(54) Título: **COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRA-HIDROFURANO TETRACÍCLICO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES**

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2005 EP 05 105398.1

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

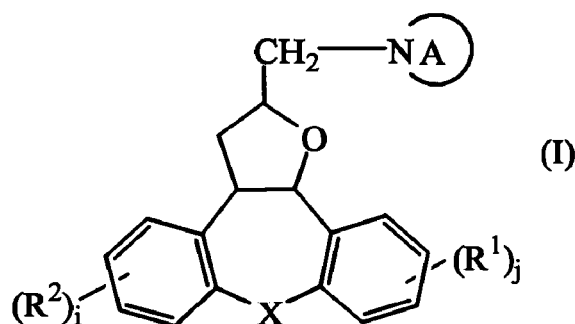
(72) Inventor(es): ANDRÉS AVELINO TRABANCO-SUÁREZ,
JOSÉ MARIA CID-NÚÑEZ

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063273 de 16/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/134163 de 21/12/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRA-HIDROFURANO TETRACÍCLICO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DESTES. A presente invenção refere-se a novos derivados de tetra-hidrofurano tetracíclico substituídos contendo uma cadeia lateral de amina cíclica com afinidades de ligação para receptores de dopamina, em particular receptores de dopamina D₂, para receptores de serotonina, em particular receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2c}, e composições farmacêuticas compreendendo os compostos de acordo com a invenção, o uso destes como um medicamento, em particular para a prevenção e/ou tratamento de uma faixa de distúrbios psiquiátricos e neurológicos, em particular certos distúrbios psicóticos, cardiovasculares e gastrocinéticos e processos para sua produção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser representados pela fórmula geral e compreendem também um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que todos os substituintes são definidos como na reivindicação 1.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRA-HIDROFURANO TETRACÍCLICO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DESTES"**.

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de tetra-hidrofurano tetracíclico substituídos contendo uma cadeia lateral de amina cíclica com afinidades de ligação para receptores de dopamina, em particular receptores de dopamina D₂, para receptores de serotonina, em particular receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, e composições farmacêuticas compreendendo os compostos de acordo com a invenção, ao uso destes como um medicamento, em particular para a prevenção e/ou tratamento de uma faixa de distúrbios psiquiátricos e neurológicos, em particular certos distúrbios psicóticos, cardiovasculares e gastrocinéticos e processos para sua produção.

15 Antecedentes da técnica anterior

O WO 97/38991, publicado em 23 de outubro de 1997 (Janssen Pharmaceutica N.V.) divulga derivados de tetra-hidrofurano tetracíclico substituídos que podem ser usados como agentes terapêuticos no tratamento ou prevenção de distúrbios do CNS, distúrbios cardiovasculares ou distúrbios gastrointestinais. Em particular, os compostos mostram afinidade pelos receptores de serotonina 5-HT₂, particularmente para os receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Vários compostos com uma cadeia lateral de amina cíclica foram divulgados que são excluídos deste pedido por via de uma retratação. Os mesmos compostos também foram divulgados em Cid J. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14 (2004) 2765-2771.

O WO 99/19317, publicado em 22 de abril de 1999 (Janssen Pharmaceutica N.V.) divulga derivados de tetra-hidrofurano tetracíclico substituídos com um padrão de substituição de halogênio específico no anel de dibenzoazepina, dibenzo-oxepina, dibenzotiepina ou dibenzossuberano. Os compostos são úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios do CNS, distúrbios cardiovasculares ou distúrbios gastrointestinais e mostram um início mais rápido de ação sobre os compostos como divulgado no WO 97/38991.

Também, um teste foi relatado (teste ATN) nas propriedades antagonizantes de dopamina de vários compostos com uma cadeia lateral de amina linear (prevenindo-se os sintomas evocados com o agonista de dopamina apomorfin, tal como, por exemplo, agitação e estereotipia), onde foi mostrado que a substituição de halogênio específico contribuiu positivamente ao antagonismo de dopamina. Tal efeito não foi demonstrado nem sugerido para os compostos contendo uma cadeia lateral de amina cíclica. Vários compostos com uma cadeia lateral de amina cíclica foram divulgados que são excluídos deste pedido por via de uma retratação.

10 Tanto o WO 03/048146, publicado em 12 de junho de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) quanto o WO 03/048147, publicado em 12 de junho de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) divulgam processos para a preparação de cada um dos quatro diastereômeros de derivados de 3,3a,8,12b-tetra-hidro-2H-dibenzo[3,4:6,7]ciclo-hepta[1,2-b]furano fundidos em trans, respectivamente em cis em uma forma estereoquimicamente pura a partir de um único precursor enantiomericamente puro. Os compostos do WO 03/048146 mostram afinidade por receptores de 5-HT₂, particularmente por receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Os compostos do WO 03/048147 mostram afinidade pelos receptores de serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₇, os H₁-receptores (pIC₅₀ = 7,15 a 7,89), receptores de D2 e/ou D3 e pelos transportadores de recaptção de norepinefrina (pIC₅₀ = 6,03 a 7,34). Os compostos divulgados nas últimas duas publicações não contêm uma cadeia lateral de amina cíclica.

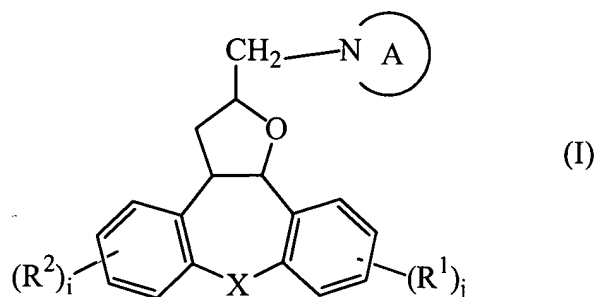
25 O WO 03/040122, publicado em 15 de maio de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) divulga sais de mandelato dos compostos de acordo com o WO 97/38991 e WO 99/19317. Os ditos sais foram surpreendentemente descobertos serem mais estáveis em temperatura elevada e umidade relativa do que os compostos divulgados no WO 97/38991 e WO 99/19317.

Descrição da Invenção

30 É o objetivo da presente invenção fornecer novos análogos dos derivados de tetra-hidrofurano tetracíclico dos Pedidos PCT WO 97/38991 e WO 99/19317 que têm um perfil farmacológico vantajoso, em particular ativi-

dade de D₂, em comparação com os compostos divulgados nos ditos Pedidos PCT.

Este objetivo é obtido pelos novos compostos presentes de acordo com a Fórmula (I):



- 5 um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que:

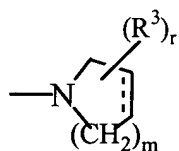
i, j são números inteiros, cada um selecionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4;

cada R¹ e R²

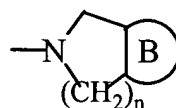
- 10 é independentemente selecionado do grupo de halo; ciano; hidróxi; carboxila; nitro; amino; mono- ou di(alquil)amino; mono- ou di(alquilcarbonil)amino; aminossulfonila; mono- ou di(alquil)aminossulfonila; alquila; alquenila; alquilóxi; alquilcarbonila e alquiloxicarbonila;

A representa um radical selecionado da Fórmula (a), (b), (c) e

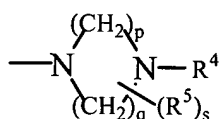
- 15 (d):



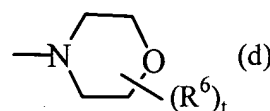
(a)



(b)



(c)



(d)

em que:

m é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

n é um número inteiro igual a 2 ou 3;

p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

q é um número inteiro igual a 1 ou 2;
r é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;
s é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2;
t é um número inteiro igual a 1 ou 2;

5 a linha pontilhada na Fórmula (a) representa uma ligação quando m é 1, 2 ou 3; e a linha pontilhada é ausente quando m é zero:

o anel B representa um anel de benzeno fundido; ou um anel monocíclico de cinco ou seis membros fundido contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre; em que cada anel B é

10 opcionalmente substituído com alquila ou alquilóxi;

R^3 é selecionado do grupo de hidróxi; carboxila, ciano; oxo; alquila; alquiloalquila; ariloalquila; alquilcarboniloalquila; alquiloalcarboniloalquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloalquila; mono- ou di(aril)aminocarboniloalquila; mono- ou di(arilalquil)aminocarboniloalquila; alquiloalcarbonilalquila; ariloalcarbonilalquila; alquiloalcarbonilmetilideno; alquenoalquila; arila; Het; alquiloal; ariloal; alquilcarboniloal; arilcarboniloal; arilalquilcarboniloal; Het-carboniloal; alquilcarbonila; Het-carbonila; aril-Het-carbonila; arilalquenoal-Het-carbonila; alquiloalcarbonila; ariloalcarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; (mono- ou di(alquil)aminoalquil)(alquil)aminocarbonila; (aril)(alquiloalcarbonilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquenoal)aminocarbonila; (alquil)(alquenoal)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(Het)aminocarbonila; mono- ou di(alquil)amino; mono- ou di(alquilcarbonil)amino; mono- ou di(alquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(alquiloalquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(ariloalquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(arilalquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(Het-alquilcarbonil)amino; mono- ou di(alquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(arilcarbonil)amino; mono- ou di(arilalcarbonil)amino; mono- ou di(Het-carbonil)amino; mono- ou di(aril-Het-carbonil)amino; mono- ou di(alquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(arilalquiloalcarbonil)amino; mono- ou di(ariloalcarbonil)amino; mono- ou di(aminoalquilaminotiocarbonil)amino; mono- ou

- di(alquilaminocarbonil) amino; mono- ou di(mono- ou di(alquiloaxialquil) aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(arilalquil)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquilsulfonilalquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(Het-alquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquiloaxiacarbonilalquil)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(aril)aminocarbonil) amino; mono- ou di(mono- ou di(aril)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(ariloxiaril)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(Het) aminotiocarbonil)amino; e mono- ou di(mono- ou di(Het) aminocarbonil) amino;
- 10 R^4 é selecionado do grupo de alquila; alquiloaxiarilalquila; arilalquila; alquiloaxiacarbonilarilalquila; ariloxiarilalquila; Het-alquila; aril-Het-alquila; arilsulfonil-Het-alquila; arilalquiloaxialquila; ariloxialquila; Het-alquiloaxialquila; arilcarboniloxialquila; Het-carboniloxialquila; alquilsulfoniloxialquila; alquilcarbonilalquila; arilalquilcarbonilalquila; arilcarbonilalquila; Het-carbonilalquila;
- 15 alquenila; arilalquenila; Het-alquenila; alquiloaxiarila; Het; alquilcarbonila; alquiloaxialquilcarbonila; arilalquilcarbonila; arilcarbonila; Het-carbonila; arilalquiloaxiacarbonila; ariloxiacarbonila; alqueniloxiacarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquil)aminotiocarbonila; mono- ou di (alquiloaxialquil) aminocarbonila; mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloaxiacarbonilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloaxiacarbonilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminotiocarbonila; mono- ou di(Het)aminocarbonila; mono- ou di(arilcarbonil)aminotiocarbonila; mono- ou di (arilcarbonil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-carbonil)aminocarbonila; alquilsulfonila; arilalquilsulfonila; alquenilsulfonila; e arilsulfonila;
- 20 ou, quando p e q não são ambos 2 e/ou s não é zero, R^4 adicionalmente representa hidrogênio, alquila, ou alquilcarboniloxialquila;
- R^5 representa alquila;
- 30 R^6 é selecionado do grupo de alquila; alquiloaxialquila; ariloxialquila; hidroxicarbonilalquila; alquiloaxiacarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloxialquila; mono- ou

di(aril)aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminoalquila e alquilsulfoniloxialquila;

X é selecionado do grupo de CR^7R^8 ; O; S; $S(=O)$; $S(=O)_2$; e NR^9 ; em que:

5 R^7 e R^8 todos independentemente são selecionados do grupo de hidrogênio; hidróxi; alquila; e alquilóxi; ou

R^7 e R^8 tomados juntos formam o radical metileno; ou um radical bivalente da Fórmula $-(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_{3-}$; $-(CH_2)_{4-}$; $-(CH_2)_{5-}$; $-O-(CH_2)_2-O-$; ou $-O(CH_2)_3O-$; ou, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão li-

10 gados, formam um radical carbonila; e

R^9 é selecionado de hidrogênio; alquila; alquilcarbonila; arilcarbonila; arilalquila; arilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila e arilalquilsulfonila;

alquila representa um radical hidrocarboneto saturado reto ou

15 ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono, um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado contendo uma porção reta ou ramificada tendo de 1 a 10 átomos de carbono e uma porção cíclica tendo de 3 a 8 átomos de carbono; cada radical sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes

20 selecionados do grupo de radicais halo; nitro; ciano; oxo; hidróxi; formila; carboxila e amino;

alquenila representa um radical hidrocarboneto insaturado reto ou ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono, um radical hidrocarboneto insaturado cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono ou um radical hidrocar-

25 boneto insaturado contendo uma porção reta ou ramificada tendo de 1 a 10 átomos de carbono e uma porção cíclica tendo de 3 a 8 átomos de carbono; o dito radical tendo uma ou mais ligações duplas e o dito radical sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo de radicais halo; nitro; ciano; oxo; hidróxi; formila; carboxila e amino;

30 arila é fenila ou naftila, cada um sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de radicais halo; nitro; ciano; hidróxi; alquilóxi; alquiltio; haloalquila, alquiloxicarbonila e alquila; ou com um

radical bivalente da Fórmula $-(CH_2)_3-$;

- Het representa um anel monocíclico de quatro, cinco ou seis membros saturado ou insaturado contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, opcionalmente fundidos a um
- 5 anel de benzeno ou a um outro anel contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre; cada um dos ditos anéis sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de radicais ciano, alquila, haloalquila, alquilóxi, alquiltio, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila e mono- ou dialquilaminocarbonilalquila; e
- 10 halo representa flúor; cloro; bromo ou iodo;
- com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:
- 4-fenil-1-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - 4-fenil-1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo
 - 15 [e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - 4-fenil-1-(5-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo [e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - (4-fluorofenil)-[1-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo [e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - 20 – (4-fluorofenil)-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - (4-fluorofenil)-[1-(5-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - 1-metil-4-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azu-
 - 25 len-2-ilmetil)-piperazina;
 - 1-metil-4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo [e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina;
 - 1-metil-4-(5,11-diflúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina;
 - 30 – 2-[4-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol;
 - 2-[4-(5,11-diflúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo

[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol

– 2-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol;

– 4-fenil-1-(2,3,3a,12b-tetra-hidro-1-oxa-8-tia-dibenzo[e,h] azul-
5 len-2-ilmetil)-piperidina; e

– 1-metil-4-(2,3,3a,12b-tetra-hidro-1-oxa-8-tia-dibenzo[e,h] azul-
zulen-2-ilmetil)-piperazina.

É entendido que no seguinte, os compostos acima mencionados
são excluídos da invenção, em particular do escopo relacionado aos com-
10 postos, composições farmacêuticas, processos e usos.

Os compostos de acordo com a invenção são estruturalmente
caracterizados pela presença de uma cadeia lateral de amina cíclica substi-
tuída na posição 2. Foi descoberto que a presença desta cadeia lateral for-
nece compostos que têm uma afinidade potente pelo receptor de D₂, uma
15 atividade não atribuída aos compostos nos Pedidos PCT WO 97/38991 e
WO 99/19317 mencionados acima, que torna os compostos de acordo com
a invenção especialmente adequados para o uso no tratamento de psicoses
tais como mania, excitação, agressividade, e os sintomas positivos da esqui-
zofrenia. Ao contrário, os compostos de acordo com a invenção não mos-
20 tram nenhuma atividade inibitória significativa contra a recaptação do trans-
portador de norepinefrina (NET), que indica que eles não têm uma atividade
antidepressiva útil. A ausência de tal atividade antidepressiva pode ser van-
tajosa quando da seleção de um composto quanto a um certo perfil terapêu-
tico, particularmente visto que os compostos têm ainda afinidade para os
25 receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Um tal perfil de atividade para os compostos
de acordo com a invenção não é mostrado ou sugerido nos Pedidos PCT
acima.

A pessoa habilitada pode fazer facilmente uma seleção dos
compostos com base em tal perfil farmacológico. Qualquer seleção dos
30 compostos é incluída dentro desta invenção.

Por exemplo, a invenção refere-se a um composto de acordo
com a invenção da Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base

farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que:

i, j são números inteiros, cada um selecionado independentemente de zero e 1;

5 cada R^1 e R^2

é independentemente selecionado do grupo de halo; ciano e alquilóxi;

A representa um radical selecionado da Fórmula (a), (b), (c) e (d):

em que:

10 m é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2;

n é um número inteiro igual a 2;

p é um número inteiro igual a 2 ou 3;

q é um número inteiro igual a 2;

r é um número inteiro igual a 1 ou 2;

15 s é um número inteiro igual a zero ou 2;

t é um número inteiro igual a 1;

o anel B representa um anel de benzeno fundido; ou um anel monocíclico de cinco membros fundido contendo 1 heteroátomo de oxigênio; em que cada anel B é opcionalmente substituído com alquila ou alquilóxi;

20 R^3 é selecionado do grupo de hidróxi; carboxila, ciano; oxo; alquila; alquioxialquila; ariloxialquila; alquilocarboniloxialquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloxialquila; mono- ou di(aril)aminocarboniloxialquila; mono- ou di(arilalquil)aminocarboniloxialquila; alquilocarbonilalquila; alquilocarbonilmetilideno; alquenila; arila; Het; alquilóxi; arilóxi; alquilcarbonilóxi; arilcarbonilóxi; arilalquilcarbonilóxi; alquilcarbonila; Het-carbonila; aril-Het-carbonila; arilalquenil-Het-carbonila; alquilocarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; (mono- ou di(alquil)aminoalquil)(alquil)aminocarbonila; (aril)(alquilocarbonilalquil)-

25 aminocarbonila; mono- ou di(alquenil)aminocarbonila; (alquil)(alquenil)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(Het)aminocarbonila; mono- ou di(alquilcarbonil)amino; mono- ou di(alquilocarbonil)amino; mono-

30

ou di(alquiloxialquiloxicarbonil)amino; mono- ou di(ariltioalquilcarbonil)amino;
mono- ou di(arilalquilcarbonil)amino; mono- ou di(Het-alquilcarbonil)amino;
mono- ou di(alquiniloxicarbonil)amino; mono- ou di(arilcarbonil)amino; mono-
ou di(arilarilcarbonil)amino; mono- ou di(Het-carbonil)amino; mono- ou di(aril-
5 Het-carbonil)amino; mono- ou di(alquiloxicarbonil)amino; mono- ou di (arilal-
quiloxicarbonil)amino; mono- ou di(ariloxicarbonil)amino; mono- ou di(amino-
alquilaminotiocarbonil)amino; mono- ou di(alquilaminocarbonil)amino; mono-
ou di(mono- ou di(alquiloxialquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono-
ou di(arilalquil)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquilsulfonil-
10 alquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(Het-alquil)aminotio-
carbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminocar-
bonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(aril)aminocarbonil)amino; mono- ou
di(mono- ou di(aril)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(ariloxi-
aril)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(Het)aminotiocarbonil) a-
15 mino; e mono- ou di(mono- ou di(Het)aminocarbonil) amino;

R^4 é selecionado do grupo de alquila; alquiloarilalquila; arilalquila; alquiloarilalquila; arilalquila; Het-alquila; aril-Het-alquila; arilsulfonil-Het-alquila; ariloxialquila; Het-alquiloarilalquila; alquilsulfoniloxialquila; arilcarbonilalquila; arilalquenila; alquiloarila; Het; alquilcarbonila; alquiloarilalquilcarbonila; arilcarbonila; Het-carbonila; arilalquiloarilalquilcarbonila; ariloxicarbonila; alqueniloxicarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(alquiloarilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloarilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloarilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloarilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminotiocarbonila; mono- ou di(arilcarbonil)aminotiocarbonila; alquilsulfonila; arilalquilsulfonila; alquenilsulfonila; e arilsulfonila;

ou, quando p e q não são ambos 2 e/ou s não é zero, R⁴ adicionalmente representa hidrogênio, alquila, ou alquilcarboniloxialquila:

R⁵ representa alquila;

R⁶ é selecionado do grupo de alquila; alquiloalquila; ariloal-

quila; hidroxycarbonilalquila; alquiloxicarbonilalquila; mono- ou di(alquil)-aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloxialquila; mono- ou di(aril)aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminoalquila e alquilsulfoniloxialquila;

5 X é selecionado do grupo de CR^7R^8 ; O; S e NR^9 ;

em que:

R^7 e R^8 todos independentemente são selecionados do grupo de hidrogênio e alquila; e

R^9 é alquila;

10 Mais em particular, a invenção refere-se a um composto de acordo com a invenção da Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que:

i é zero;

15 j é 1;

R^1 é halo;

A representa um radical da Fórmula (a) em que:

(i) m é 1;

r é 1; e

20 R^3 é hidróxi, oxo ou alquiloxicarbonila; ou

(ii) m é 2;

r é 1; e

R^3 é selecionado do grupo de hidróxi; alquila; alquiloxialquila; um alquiloxicarbonila; alquiloxicarbonilalquila; e alquilenodióxi; ou

25 A representa um radical da Fórmula (b) em que:

n é 2; e

o anel A representa um anel de benzeno fundido ou um anel de cinco membros fundido contendo um heteroátomo de oxigênio; o dito anel sendo opcionalmente substituído com alquila ou alquilóxi; ou

30 A representa um radical da Fórmula (c) em que:

p e q são todos iguais a 2; e

R^4 é selecionado do grupo de Het-alquila; alquilcarbonila; aril-

carbonila; e alquilaminocarbonila; ou

A representa um radical da Fórmula (d) em que:

t é 1; e

R⁶ é alquila, opcionalmente substituída com hidroxila; e

5 X é -CH₂- ou -O-.

Mais em particular, a invenção refere-se a um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que:

10 i é zero;

j é 1;

R¹ é flúor;

A representa um radical da Fórmula (a) em que:

(i) m é 1;

15 r é 1; e

R³ é 3-hidróxi, 3-oxo ou 3-alkiloxycarbonila; ou

(ii) m é 2;

r é 1 ou 2; e

R³ é 3- ou 4-hidróxi; 3- ou 4-alkila C₁₋₃ substituída com hidróxi;

20 ou 3- ou 4-alkiloxialquila; 3- ou 4-alkiloxycarbonila; 3- ou 4-alkiloxycarbonialquila; ou 4,4-(hidróxi)(alkiloxialquila); ou 4,4-etilenodióxi; ou

A representa um radical da Fórmula (b) em que:

n é 2; e

25 o anel A representa um anel de benzeno fundido ou um anel de cinco membros fundido contendo um heteroátomo de oxigênio; o dito anel sendo substituído com hidroxialquila ou alkilóxi; ou

A representa um radical da Fórmula (c) em que:

p e q são todos 2; e

30 R⁴ é furilalkila; ciclopropilcarbonila; fenilcarbonila; ou ciclopropilaminocarbonila; ou

A representa um radical da Fórmula (d) em que:

t é 1; e

R⁶ é alquila substituída com hidroxila; e

X é -CH₂- ou -O-.

Em particular, os seguintes compostos são preferidos:

- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ona;
- éster metílico do ácido 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico;
- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-4-furano-3-ilmetil-piperazina;
- ciclopropil-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azenulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil-metanona;
- ciclopropilamida do ácido 4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazino-1-carboxílico;
- [4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azenulen-2-ilmetil)-morfolin-2-il]-metanol;
- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)- piperidin-3-ol;
- [1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azenulen-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-metanol;
- [1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azenulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanol;
- 3-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-propan-1-ol;
- éster etílico do ácido 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidino-4-carboxílico;
- éster etílico do ácido[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-acético;
- [5-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azenulen-2-ilmetil)-octa-hidro-furo[3,2-c]piridin-2-il]-metanol;
- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azu-

len-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol;

– 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-ol;

5 – 2-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-etanol;

– 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-4-metoximetil-piperidin-4-ol;

– 2-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina; e

10 – 8-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano.

Mais em particular, a invenção diz respeito ao isômero[2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)] dos compostos de acordo com a invenção, em particular dos compostos mencionados acima.

15 Mais em particular, a invenção refere-se a um sal de oxalato, em particular o sal de oxalato (1:1), e um sal de trifluoroacetato, em particular o sal de trifluoroacetato (1:1) dos compostos de acordo com a invenção, em particular dos compostos mencionados acima.

20 Compostos particularmente preferidos de acordo com a invenção incluem os seguintes compostos:

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ona (composto 7);

25 – éster metílico do ácido [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(3'*RS*)1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico.oxalato (1:1) (composto 11);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-4-furano-3-ilmetil-piperazina.trifluoroacetato (1:1) (composto 61);

30 – [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]ciclopropil-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona.oxalato (1:1) (composto 78);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-

oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil-metanona.oxalato (1:1)
(composto 82)

– ciclopropilamida do ácido [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazino-1-carboxílico.oxalato (1:1) (composto 94);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(3'*RS*)-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-morfolin-2-il]-metanol.oxalato (1:1) (composto 128);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(3'*RS*)-1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-3-ol (composto 140);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(3'*RS*)-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-metanol.oxalato (1:1) (composto 147);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanol (composto 150);

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]3-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-propan-1-ol.oxalato (1:1) (composto 155);

– éster etílico do ácido [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidino-4-carboxílico (composto 161);

– éster etílico do ácido [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-acético.oxalato (1:1) (composto 164); e

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(2'*RS*,3a'*RS*,7a'*RS*)[5-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-octa-hidrofuro[3,2-*c*]piridin-2-il]-metanol.oxalato (1:1) (composto 274).

Os compostos o mais particularmente preferidos de acordo com a invenção incluem os seguintes compostos:

– [2*R*-(2 α ,3 α ,12b β)]-(3'*RS*)1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol.oxalato (1:1) (composto 1);

- [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]1-(11-flúor-3,3 α ,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-ol.oxalato (1:1) (composto 144);
- [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]2-[1-(11-flúor-3,3 α ,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-etanol (composto 153);
- 5 – [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]2-(11-flúor-3,3 α ,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina.trifluoroacetato (1:1) (composto 272);
- [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]1-(11-flúor-3,3 α ,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-4-metoximetil-piperidin-4-ol.trifluoroacetato (1:1)
- 10 (composto 276); e
- [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]8-(11-flúor-3,3 α ,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (composto 277).

Descrição Detalhada da Invenção

- 15 Na estrutura deste pedido, alquila inclui por exemplo metila, etila, propila, butila, 1-metilpropila, 1,1-dimetiletila, pentila, hexila; ciclopropila, metilciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

- Na estrutura deste pedido, com "composto de acordo com a invenção" é significado um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um
- 20 sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste.

- Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis são definidos para compreender as formas de sais de adição de ácido não-tóxicos terapeuticamente ativos que os compostos de acordo com Fórmula
- 25 (I) são capazes de formar. Os ditos sais podem ser obtidos tratando-se a forma de base dos compostos de acordo com a Fórmula (I) com ácidos apropriados, por exemplo ácidos inorgânicos, por exemplo ácido halogenídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, ácido
- 30 hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico,

ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico, ácido pamoico e ácido mandélico.

Reciprocamente, as ditas formas de sais de adição de ácido podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com uma base apropriada.

O composto de acordo com a Fórmula (I) contendo um próton ácido também pode ser convertido em uma forma de sal de adição de metal ou amina não-tóxica terapeuticamente ativa (sal de adição de base) por tratamento com uma base orgânica e inorgânica apropriada. Formas de sal de base apropriada compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, os sais de ben-zatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, e sais com aminoácidos, por exemplo arginina e lisina.

Reciprocamente, a dita forma de sal pode ser convertida na forma livre por tratamento com um ácido apropriado.

O termo sal de adição como usado na estrutura deste pedido também compreende os solvatos que os compostos de acordo com a Fórmula (I) assim como os sais destes, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

As formas de N-óxido dos compostos de acordo com a Fórmula (I) são significadas compreender aqueles compostos da Fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim chamado N-óxido, particularmente aqueles N-óxidos em que um ou mais nitrogênios terciários (por exemplo, particularmente aqueles nitrogênios terciários que portam os substituintes R1 e R2) são N-oxidados. Tais N-óxidos facilmente podem ser obtidos por uma pessoa habilitada sem nenhuma habilidade inventiva e eles são alternativas óbvias para os compostos de acordo com a Fórmula (I) visto que estes compostos são metabólitos, que são formados por oxidação no corpo humano em captação. Como é geralmente conhecido, a oxidação é normalmente a primeira etapa envolvida no metabolismo de medicamento

(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70 a 75). Como também é geralmente conhecido, a forma de metabólito de um composto também pode ser administrada a um ser humano ao invés do composto por si, com quase os mesmos efeitos.

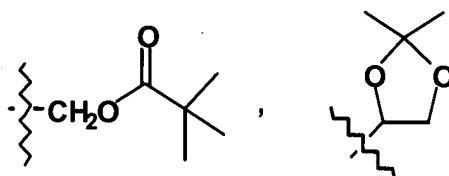
- 5 Os compostos de acordo com a invenção possuem pelo menos um nitrogênio oxidável (porção amina terciária). Portanto é altamente provável que N-óxidos são formados no metabolismo humano.

Os compostos da Fórmula (I) podem ser convertidos às formas de N-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para converter um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A dita reação de N-oxidação geralmente pode ser realizada reagindo-se o material de partida da Fórmula (I) com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxoico ou ácido benzenocarboperoxoico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por exemplo, ácido peroxoacético, alquil-hidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de *terc*-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis inferiores, por exemplo, etanol e semelhantes, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas; por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano, e misturas de tais solventes.

Um sal de amônio quaternário do composto de acordo com a Fórmula (I) define o dito composto que é capaz de formar por uma reação entre um nitrogênio básico de um composto de acordo com a Fórmula (I) e um agente quaternizante apropriado, tal como, por exemplo, um alquil-haleta, aril-haleta ou arilalquil-haleta opcionalmente substituídos, em metiliodeto e benziliodeto particulares. Outros reagentes com bons grupos de partida também podem ser usados, tais como, por exemplo, trifluorometanossulfonatos de alquila, metanossulfonatos de alquila e p-toluenossulfonatos de alquila. Um sal de amônio quaternário tem pelo menos um nitrogênio positi-

vamente carregado. Contra-íons farmacologicamente aceitáveis incluem íons de cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato e acetato.

A invenção também compreende inerentemente compostos derivados (usualmente chamados "pró-fármacos") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados *in vivo* para produzir os compostos de acordo com a invenção. Pró-fármacos são usualmente (mas nem sempre) de potência mais baixa no receptor-alvo do que os compostos ao qual eles são degradados. Pró-fármacos são particularmente úteis quando o composto desejado tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o composto desejado pode ser apenas insuficientemente solúvel, ele pode ser insuficientemente transportado através do epitélio mucoso, ou ele pode ter uma meia-vida plasmática indesejavelmente curta. Outro debate sobre pró-fármacos pode ser encontrado em Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, páginas 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, páginas 455-473. As formas de pró-fármacos dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção geralmente serão compostos de acordo com a Fórmula (I), os sais de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitáveis destes, as formas estereoquimicamente isoméricas destes e a forma de N-óxido destes, tendo um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluído em tais grupos ácidos esterificados são os grupos da Fórmula $-\text{COOR}^x$, onde R^x é um alquila C_{1-6} , fenila, benzila ou um dos grupos seguintes:



Grupos amidados incluem grupos da Fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, em que R^y é H, alquila C_{1-6} , fenila ou benzila e R^z é $-\text{OH}$, H, alquila C_{1-6} , fenila ou benzila. Compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino pode ser derivado com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formar uma base de Mannich. Esta base hidrolizará com cinética de primeira ordem em solução aquosa.

Na estrutura deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente intencionado a compreender todas as formas estereoquimicamente isoméricas destes. O termo "forma estereoquimicamente isomérica" como usado aqui define todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis que um composto da Fórmula (I) pode possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de um composto denota a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros na estrutura molecular básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; substituintes em radicais bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pode ter a configuração cis ou trans. Compostos abrangendo ligações duplas podem ter uma estereoquímica E ou Z na dita ligação dupla. Consequentemente, todas as formas estereoquimicamente isoméricas de um composto da Fórmula (I) são intencionadas a serem envolvidas dentro do escopo desta invenção.

Seguindo as convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes em uma molécula, um descritor *R* ou *S* é determinado (com base na regra de sequência Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral de número mais baixo, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicado usando descritores relativos [*R**,*R**] ou [*R**,*S**], onde *R** é sempre especificado como o centro de referência e [*R**,*R**] indica centros com a mesma quiralidade e [*R**,*S**] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de número mais baixo na molécula tem uma configuração *S* e o segundo centro é *R*, o descritor estéreo seria especificado como *S*-[*R**,*S**]. Se "α" e "β" são usados: a posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número de anel mais baixo, está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais alta no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel (átomo de hidrogênio em um composto de acordo com a Fórmula (I)) em relação à posição do substituinte de prioridade mais alta no átomo de

referência é denominada " α ", se ele estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou " β ", se ele estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Na estrutura deste pedido, um composto de acordo com a invenção é inerentemente intencionado a compreender todas as combinações isotópicas de seus elementos químicos. Na estrutura deste pedido, um elemento químico, em particular quando mencionado em relação a um composto de acordo com a Fórmula (I), compreende todos os isótopos e misturas isotópicas deste elemento, ocorrendo naturalmente ou sinteticamente produzido, com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Em particular, quando hidrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^1H , ^2H , ^3H e misturas destes; quando carbono é mencionado, é entendido referir-se a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C e misturas destes; quando nitrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N e misturas destes; quando oxigênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O e misturas destes; e quando flúor é mencionado, é entendido referir-se a ^{18}F , ^{19}F e misturas destes.

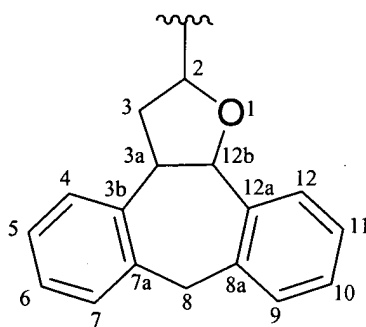
Um composto de acordo com a invenção portanto inerentemente compreende um composto com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e misturas destes, incluindo um composto radioativo, também chamado composto radorrotulado, em que um ou mais átomos não-radioativos foram substituídos por um de seus isótopos radioativos. Pelo termo "composto radorrotulado" é significado qualquer composto de acordo com a Fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste, ou um sal de amônio quaternário deste, que contém pelo menos um átomo radioativo. Por exemplo, um composto pode ser rotulado com isótopos radioativos de emissão positrônica ou gama. Para técnicas de ligação de radioligante (ensaio de receptor de membrana), o átomo ^3H ou o átomo ^{125}I é o átomo de escolha a ser substituído. Para o imageamento, os isótopos radioativos de emissão positrônica (PET) o mais comumente usados são ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , todos os quais são aceleradores produzidos e têm meia-vidas de 20, 100, 2 e 10 minutos respectivamente. Visto

que as meia-vidas destes isótopos radioativos são tão curtas, é apenas possível usá-los em instituições que têm um acelerador no sítio para sua produção, limitando assim seu uso. Os mais amplamente usados destes são ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl e ^{123}I . O manejo destes isótopos radioativos, sua produção, isolamento e incorporação em uma molécula são conhecidos pelo versado na técnica.

Em particular, o átomo radioativo é selecionado do grupo de hidrogênio, carbono, nitrogênio, enxofre, oxigênio e halogênio. Preferivelmente, o átomo radioativo é selecionado do grupo de hidrogênio, carbono e halogênio.

Em particular, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br . Preferivelmente, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de ^3H , ^{11}C e ^{18}F .

A numeração do sistema de anel tetracíclico presente nos compostos da Fórmula (I), como definido pela nomenclatura de Chemical Abstracts é mostrada na Fórmula abaixo.



Os compostos da Fórmula (I) têm pelo menos três centros estereogênicos em sua estrutura química, isto é átomo de carbono 2, 3a e 12b. O dito centro assimétrico e qualquer outro centro assimétrico que pode estar presente, são indicados pelo descritores R e S.

Os compostos da Fórmula (I) como preparados nos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados um do outro seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos da Fórmula (I) podem ser convertidos nas formas de sal diastereomérico correspondentes por reação com um ácido quiral adequado. As ditas formas de sal

diastereomérico são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionária e os enantiômeros são liberados destas por base alcalina. Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos da Fórmula (I) envolve cromatografia líquida usando uma

5 fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das formas estereoquimicamente isoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico for desejado, o dito composto seria sintetizado

10 por métodos estereoespecíficos de preparação. Estes métodos vantajosamente utilizarão materiais de partida enantiômericamente puros.

Farmacologia

Os compostos da presente invenção mostram afinidade por receptores de 5-HT₂, particularmente por receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (no-

15 menclatura como descrito por D. Hoyer em "Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders" editado por M.D. Ferrari e publicado em 1994 pela Boerhaave Commission of the University of Leiden) e afinidade pelo receptor de D₂. As propriedades antagonísticas de serotonina dos presentes compostos podem ser demonstradas por seu efeito inibitório no "Teste de 5-

20 hidroxitriptofano em Ratos" que é descrito em Drug Dev. Res., 13, 237-244 (1988).

Os compostos da presente invenção também têm propriedades físico-químicas favoráveis. Por exemplo, eles são compostos quimicamente estáveis.

25 Em vista de sua capacidade para bloquear os receptores de 5-HT₂, e em particular para bloquear receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, assim como o receptor de D₂ os compostos de acordo com a invenção são úteis como um medicamento, em particular no tratamento profilático e terapêutico de condições mediadas através de qualquer um destes receptores.

30 A invenção portanto refere-se a um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacologicamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário

deste, para o uso como um medicamento.

A invenção também refere-se ao uso de um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, para a fabricação de um medicamento para tratamento, 5 profilático ou terapêutico ou ambos, de condições mediadas através dos receptores de 5-HT₂.

A invenção também refere-se ao uso de um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio 10 quaternário deste, para a fabricação de um medicamento para tratamento, profilático ou terapêutico ou ambos, de condições mediadas através dos receptores de D₂.

A invenção também refere-se ao uso de um composto de acordo com a Fórmula geral (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio 15 quaternário deste, para a fabricação de um medicamento para tratamento, profilático ou terapêutico ou ambos, de condições mediada através dos receptores de 5-HT₂, e/ou D₂.

20 Em vista destas propriedades farmacológicas e físico-químicas, os compostos da Fórmula (I) são úteis como agentes terapêuticos no tratamento ou na prevenção de distúrbios do sistema nervoso central como ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbios do sono e sexuais, psicose, psicose 25 limítrofe, esquizofrenia, enxaqueca, distúrbios de personalidade ou distúrbios obsessivos-compulsivos, fobias sociais ou ataques de pânico, distúrbios mentais orgânicos, distúrbios mentais em crianças tais como ADHD, agressividade, distúrbios de memória e distúrbios de atitude em pessoas idosas, vício, obesidade, bulimia e distúrbios similares. Em particular, os presentes compostos podem ser usados como ansiolíticos, antipsicóticos, agentes an- 30 tiesquizofrenia, agentes anti enxaqueca e como agentes tendo o potencial para invalidar as propriedades viciantes do abuso de fármacos.

Os compostos da Fórmula (I) também podem ser usados como

agentes terapêuticos no tratamento de distúrbios motores. Pode ser vantajoso usar os presentes compostos em combinação com agentes terapêuticos clássicos para tais distúrbios.

Os compostos da Fórmula (I) também podem servir no tratamento ou na prevenção de dano ao sistema nervoso causado por trauma, acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas e semelhantes; distúrbios cardiovasculares como pressão sanguínea elevada, trombose, acidente vascular cerebral, e semelhantes; e distúrbios gastrointestinais como disfunção da motilidade do sistema gastrointestinal e semelhantes.

Em vista dos usos acima dos compostos da Fórmula (I), segue-se que a presente invenção também fornece um método de tratar animais de sangue quente que sofrem de tais doenças, o dito método compreendendo a administração sistêmica de uma quantidade terapêutica de um composto da Fórmula (I) eficaz em tratar os distúrbios descritos acima, em particular, em tratar ansiedade, psicose, enxaqueca e propriedades viciantes de abuso de fármacos.

A presente invenção assim também refere-se aos compostos da Fórmula (I) como definido acima para o uso como um medicamento, em particular, os compostos da Fórmula (I) podem ser usados para a fabricação de um medicamento para tratar ansiedade, psicose, enxaqueca e propriedades viciantes de abuso de fármacos.

Aqueles de habilidade no tratamento de tais doenças podem determinar a quantidade diária terapêutica eficaz dos resultados de teste apresentados em seguida. Uma quantidade diária terapêutica eficaz seria de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal.

A invenção também refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, em particular um composto de acordo com a Fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste.

Para facilidade de administração, os compostos objetos podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Os compostos de acordo com a invenção, em particular os compostos de acordo com a Fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável destes, uma forma de N-óxido destes ou um sal de amônio quaternário destes, ou qualquer subgrupo ou combinação destes podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente utilizadas para fármacos sistemicamente administrativos. Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo este que pode tomar uma variedade ampla de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária adequada, em particular, para a administração oral, retal, percutaneamente, por injeção parenteral ou por inalação. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser utilizado tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas caso este em que veículos farmacêuticos sólidos são obviamente utilizados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, ainda que outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade, possam estar incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser prepa-

radas em que o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e de glicose. Soluções injetáveis contendo compostos da Fórmula (I) podem ser formuladas em um óleo para a ação prolongada. Óleos apropriados para este propósito são, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de milho, 5 óleo de soja, ésteres de glicerol sintético de ácidos graxos de cadeia longa e misturas destes e outros óleos. Suspensões injetáveis também pode ser preparadas caso este em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes podem ser utilizados. Também incluídas são pre-
10 parações na forma sólida que são intencionadas a serem convertidas, imediatamente antes do uso, às preparações na forma líquida. Nas composições adequadas para a administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou um agente umectante adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer
15 natureza em proporções menores, aditivos estes que não introduzem um efeito deletério significante na pele. Os ditos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas em vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como uma pipeta (spot-on), como
20 um unguento. Sais de adição de ácido ou base dos compostos da Fórmula (I) devido à sua solubilidade em água aumentada na forma de base ou ácido correspondente, são mais adequados na preparação de composições aquosas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas anteriormente mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária como usado aqui refere-se a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade prede-
25 terminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, embalagens de pó, hóstias, su-
30

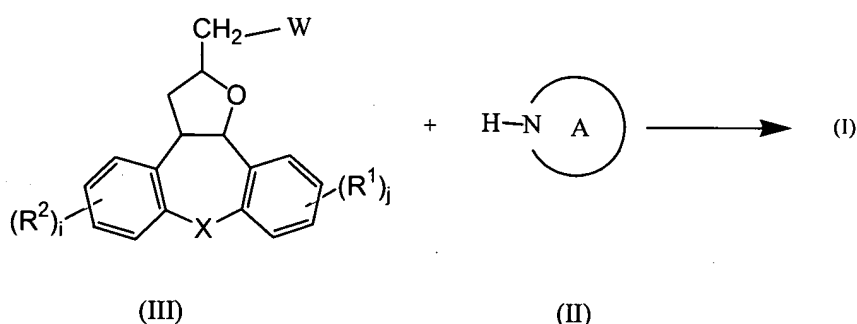
positórios, soluções injetáveis ou suspensões e semelhantes, e múltiplos segregados destes.

Visto que os compostos de acordo com a invenção são compostos oralmente administráveis potentes, composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos para a administração oralmente são especialmente vantajosos.

De modo a realçar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos da Fórmula (I) em composições farmacêuticas, pode ser vantajoso utilizar α -, β - ou γ -ciclodextrinas ou seus derivados, em particular ciclodextrinas substituídas por hidroxialquila, por exemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Também cossolventes tais como álcoois podem melhorar a solubilidade e/ou a estabilidade dos compostos de acordo com a invenção nas composições farmacêuticas.

Preparação

Os compostos da Fórmula (I) geralmente podem ser preparados N-alquilando-se um composto intermediário da Fórmula (II) com um composto intermediário da Fórmula (III) em que W é um grupo de partida adequado tal como halo por exemplo bromo, ou um grupo organossulfonila tal como p-toluenossulfonila.



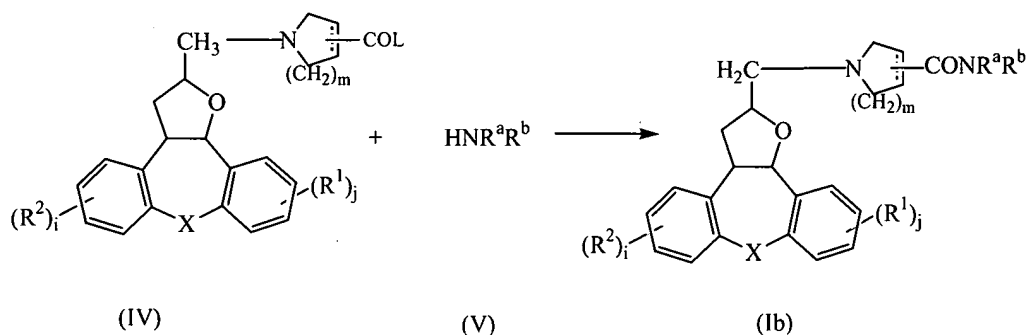
Nos compostos intermediários (II) e (III), i , j , R^1 , R^2 , X e a porção cíclica A são como definidos nos compostos da Fórmula (I). A dita N-alkilação convenientemente pode ser realizado em um solvente inerte de reação tal como, por exemplo, metanol, etanol, tetra-hidrofurano, metilisobutil cetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou acetonitrila e opcionalmente na presença de uma base adequada tal como óxido de cálcio. Agitação e temperaturas elevadas, por exemplo temperatura de refluxo, podem

realçar a taxa da reação.

Alternativamente, a dita N-alquilação também pode ser realizada usando o procedimento descrito por Monkovic *et al.* (J. Med. Chem. (1973), 16(4), página 403-407) que envolve o uso de um vaso de reação pressurizado.

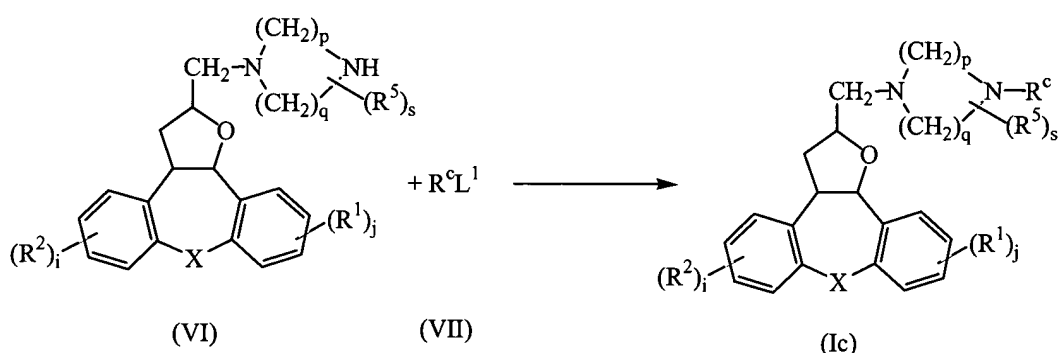
Processos alternativos para a preparação de compostos da Fórmula (I) incluem aqueles descritos abaixo.

Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (a) em que R^3 é Het-carbonila; aril-Het-carbonila; arilalquenil-Het-carbonila em que a porção Het é ligada ao carbonila por intermédio de um heteroátomo de nitrogênio no anel; ou R^3 é mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; mono- ou di(mono- ou di(alquil)-aminoalquil)aminocarbonila; (aril)(alquiloxycarbonilalquil)aminocarbonila; (alquil)(alquenil)aminocarbonila; ou mono- ou di(aril)aminocarbonila; reapresentado pela Fórmula (Ib) em que $-NR^aR^b$ é N-Het-; N-aril-Het-; N-arilalquenil-Het-; ou mono- ou di(alquil)amino; mono- ou di(alquiltioalquil)amino; mono- ou di(arilalquil)amino; mono- ou di(Het-alquil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquil)aminoalquil)amino; aril(alquiloxycarbonil)alquilamino; (alquil) (alquenil)aminocarbonila; ou mono- ou di(aril)amino, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (IV) em que L é um grupo de partida tal como halo por exemplo, cloro, com um composto da Fórmula (V), em um solvente adequado tal como diclorometano, juntamente com por exemplo trisamina sustentada por polímero, MP-carbonato, isocianato sustentado por polímero, e DIEA sustentado por polímero com Me_2NCHO .

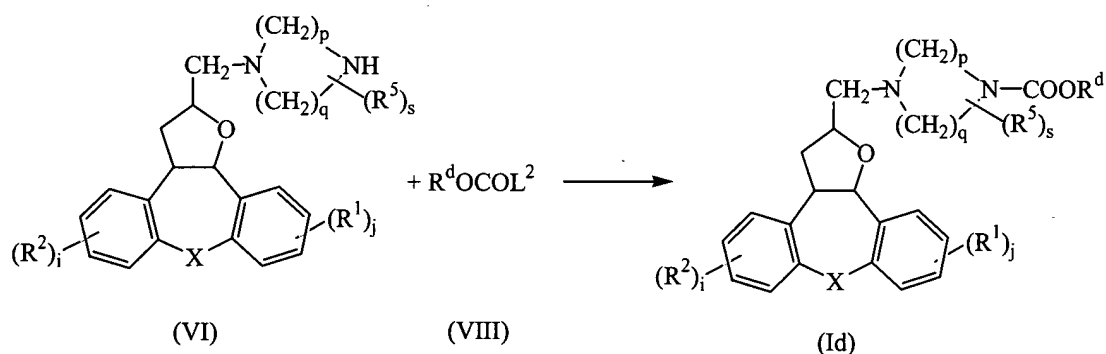


Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula

- (c) em que R^4 é hidroxiálquila, alquiloxicarbonilálquila, arilsulfonila ou Het, representados pela Fórmula (Ic) em que R^c é hidroxiálquila, alquiloxicarbonilálquila, arilsulfonila ou Het, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com um composto da Fórmula (VII) em que L^1 é um grupo de partida tal como halo, por exemplo, cloro, em um solvente adequado tal como dimetilformamida, diclorometano, acetonitrila ou dimetilsulfóxido, se desejado na presença de uma base tal como hidreto de sódio ou carbonato de potássio.

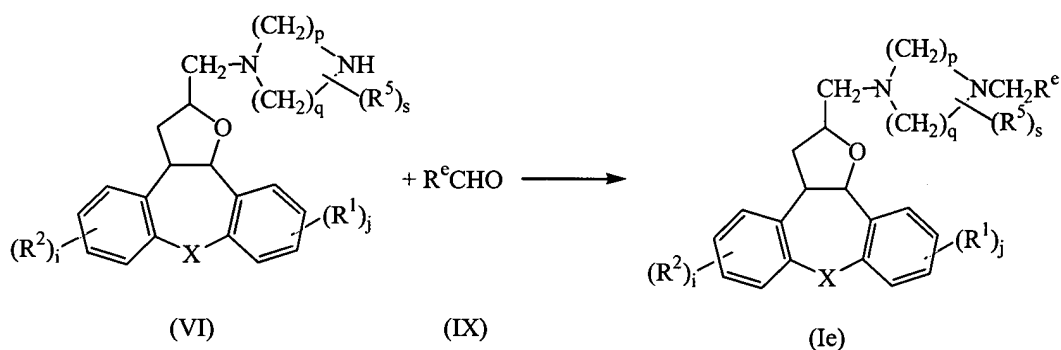


- Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que R^4 é alqueniloxicarbonila, ariloxicarbonila ou arilalquiloxicarbonila, representados pela Fórmula (Id) em que R^d é alquenila, arila ou arilálquila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com um composto da Fórmula (VIII) em que L^2 é um grupo de partida tal como halo, por exemplo, cloro, em um solvente adequado tal como diclorometano, na presença de uma base tal como hidreto de sódio.

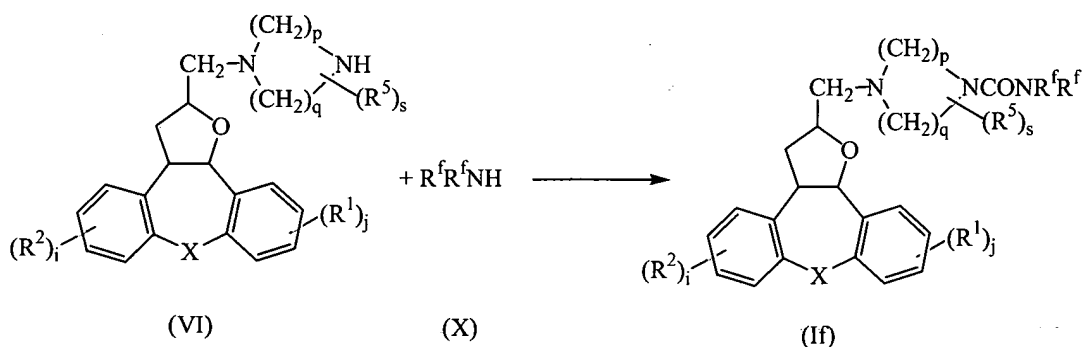


Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que R^4 é álquila, arilálquena, Het-álquila, aril-Het-álquila, alquiloxiarilálquila, arilálquila, ariloxiarilálquila, alquiloxiarilálquila, ou arilsulfonil-Het-

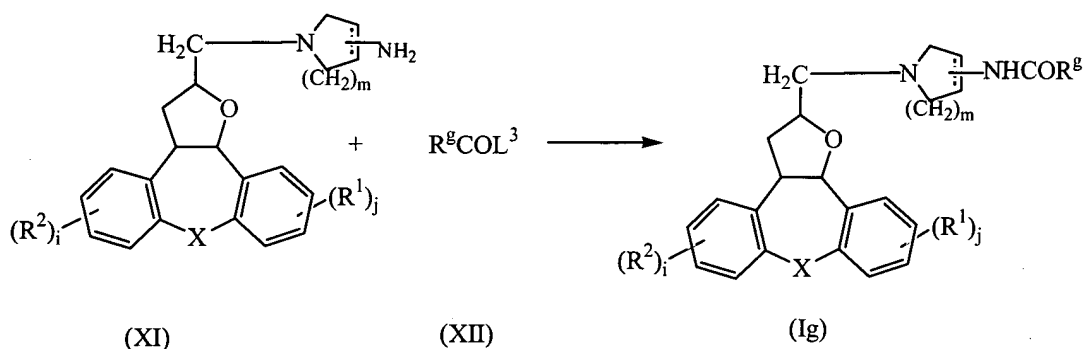
- alquila, representados pela Fórmula (Ie) em que R^e é alquila, arilalquenila, Het-alquila, aril-Het-alquila, alquiloarilalquila, arilalquila, ariloxiarilalquila, alquiloarilalquila, ou arilsulfonil-Het-alquila (CH_2R^e formando o grupo R^4 final), podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com
- 5 um composto da Fórmula (IX) por exemplo na presença de cianoboroidreto de sódio sustentado por polímero (PS-CNBH₄Na) e ácido sulfônico sustentado por polímero (PS-SO₃H) em tetra-hidrofurano/ácido acético e diclorometano com TFA.



- 10 Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que R^4 é mono- ou di(alquil)aminocarbonila, mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila, mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila, mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila ou mono- ou di(alquiloalquil)aminocarbonila, representados pela Fórmula (If) em que R^f é alquila, arilalquila, alquiltioalquila,
- 15 Het-alquila ou alquiloalquila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com um composto da Fórmula (X) na presença de uma base tal como trietilamina e em um solvente adequado tal como diclorometano ou acetonitrila:

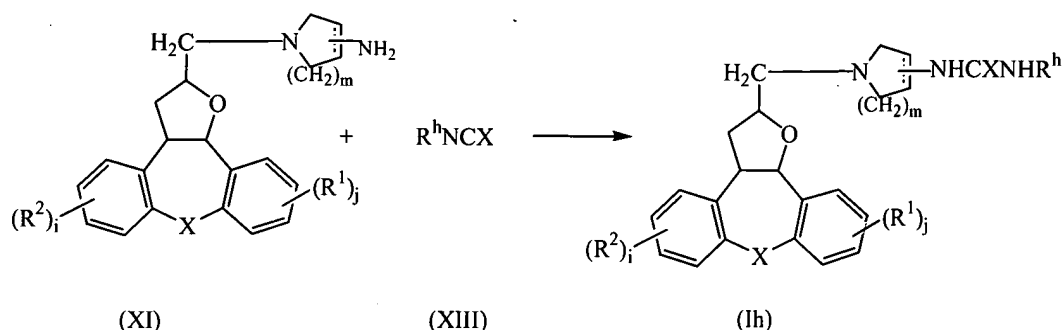


Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (a) em que r é 1 e R^3 é alquilocarbonilamino, alquiloxycarbonilamino, alquiloxialquilóxi-carbonilamino, arilocarbonilamino, mono- ou dialquilamino-carbonilamino, Het-carbonilamino, arilcarbonilamino, arilalquilcarbonilamino, aril-Het-carbonilamino, alquilcarbonilamino, arilarilcarbonilamino, Het-alquilcarbonilamino, ariltioalquilcarbonilamino ou arilalquilóxi-carbonilamino, representados pela Fórmula (Ig) em que R^9 é alquilóxi, alquililóxi, alquiloxialquilóxi, arilóxi, mono- ou dialquilamino, Het, arila, arilalquila, aril-Het, alquila, arilarila, Het-alquila, ariltioalquila ou arilalquilóxi, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (XI) com um composto da Fórmula (XII) em que L^3 é um grupo de partida tal como halo, por exemplo, cloro, com R-DIEA, R-Trisamina e R-NCO, em um solvente adequado tal como diclorometano:

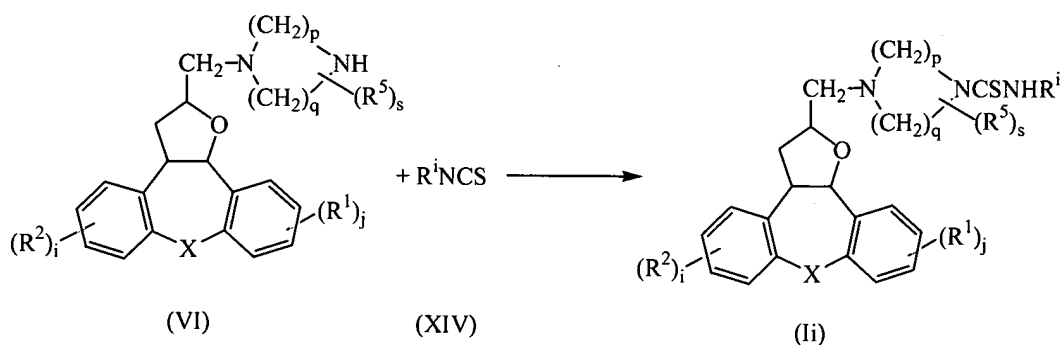


Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (a) em que r é 1 e R^3 é alquilaminocarbonilamino, arilalquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, ariloxiarilaminocarbonilamino, arilaminotiocarbonilamino, Het-aminotiocarbonilamino, alquilocarbonilalquilaminocarbonilamino, aminoalquilaminotiocarbonilamino, Het-alquilaminotiocarbonilamino, alquiloxialquilaminotiocarbonilamino ou alquilsulfonilalquilaminotiocarbonilamino, representados pela Fórmula (Ih) em que R^h é alquila, arilalquila, arila, ariloxiarila ou alquilocarbonilalquila quando X é oxigênio, ou arila, Het-, aminoalquila, Het-alquila, alquiloxialquila ou alquilsulfonilalquila quando X é enxofre, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (XI) com um composto da Fórmula (XIII) onde X é O para a preparação de compostos de carbonilamino ou S para a preparação de compostos de tiocarbo-

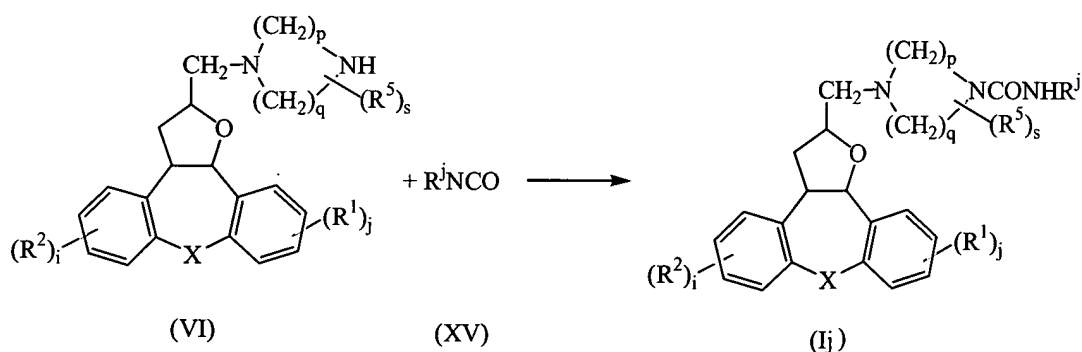
nilamino, e R-DIEA, R-Trisamina, R-NCO em um solvente adequado tal como diclorometano:



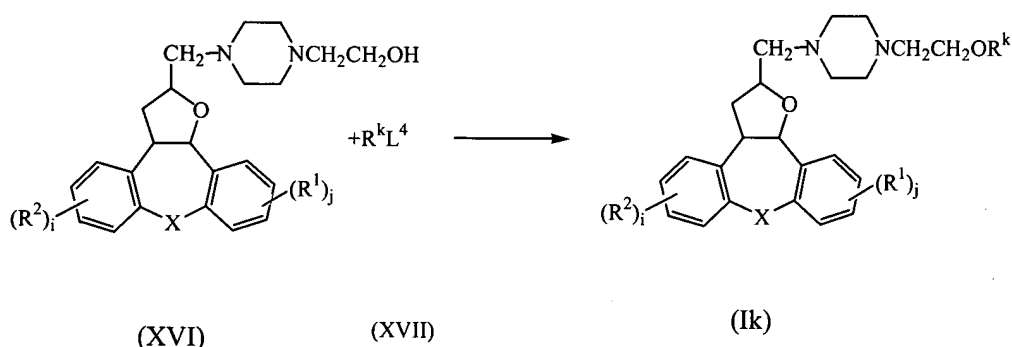
Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que R⁴ é alquilaminotiocarbonila, alquiloxicarbonilaminotiocarbonila, arilaminotiocarbonila, arilalquilaminotiocarbonila ou arilcarbonilaminotiocarbonila, representados pela Fórmula (Ii) em que Rⁱ é alquila, alquiloxicarbonila, arila, arilalquila ou arilcarbonila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com um composto da Fórmula (XIV) e poliestireno-isocianato em um solvente adequado tal como diclorometano:



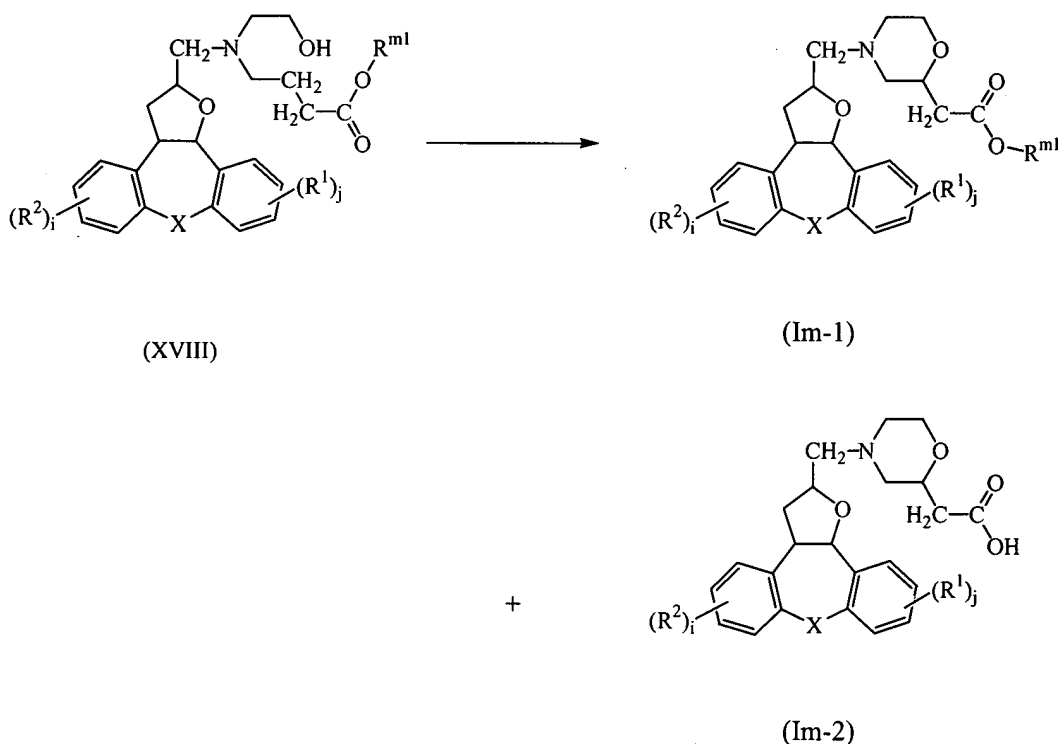
Em uma maneira análoga ao processo prévio, os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que R⁴ é alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila ou alquiloxicarbonilalquilaminocarbonila, representados pela Fórmula (Ij) em que Rⁱ é alquila, arila, ou alquiloxicarbonilalquila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (VI) com um composto da Fórmula (XV) e poliestireno-isocianato em um solvente adequado tal como diclorometano:



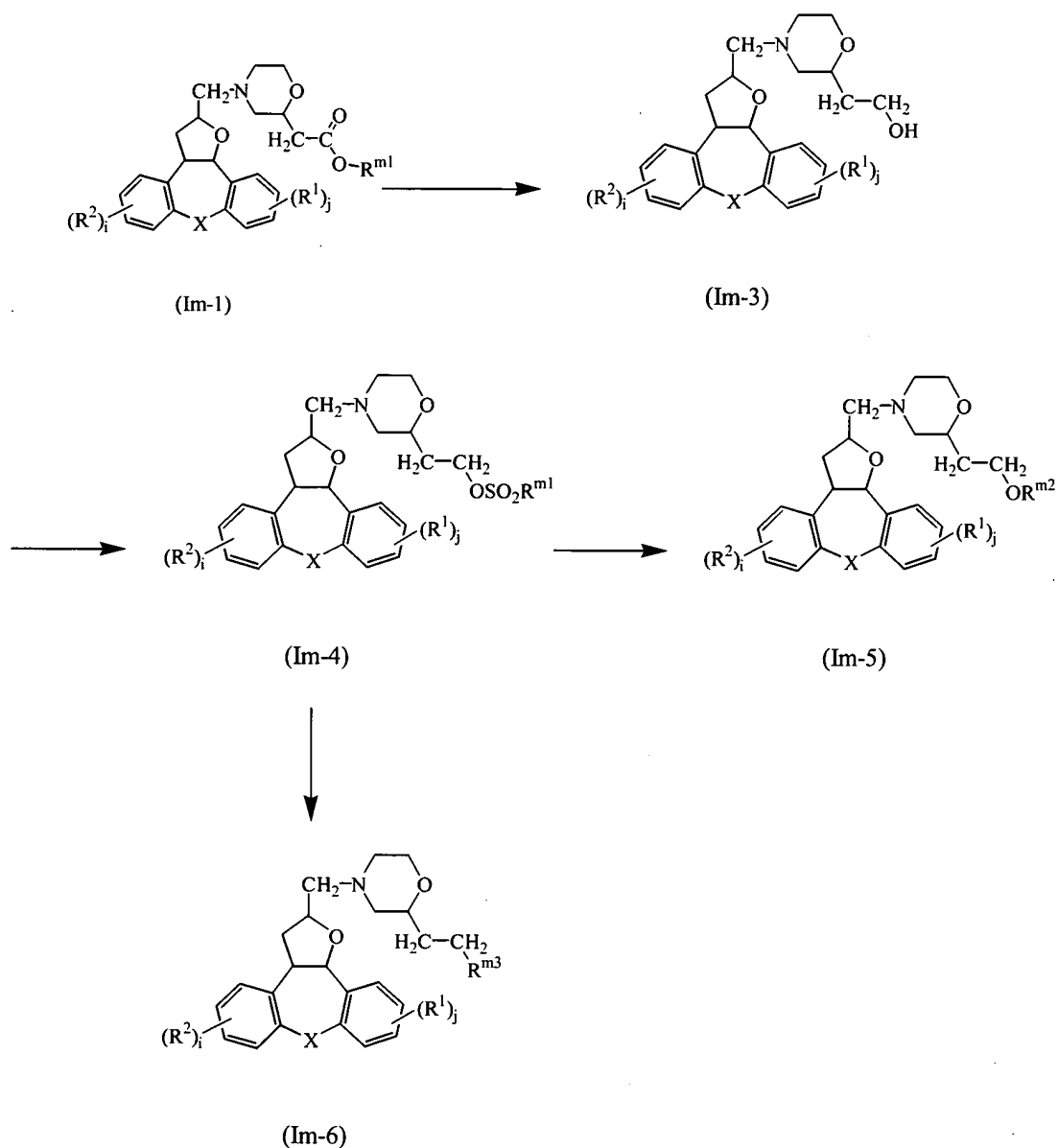
- Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (c) em que p e q são todos 2 e R⁴ é alquilsulfoniloxialquila, representados pela Fórmula (Ik) em que R^k é alquilsulfonila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (XVI) com um composto da Fórmula (XVII) em que L⁴ é um grupo de partida tal como halo, por exemplo, cloro, na presença de uma base tal como trietilamina, e em um solvente adequado tal como diclorometano:



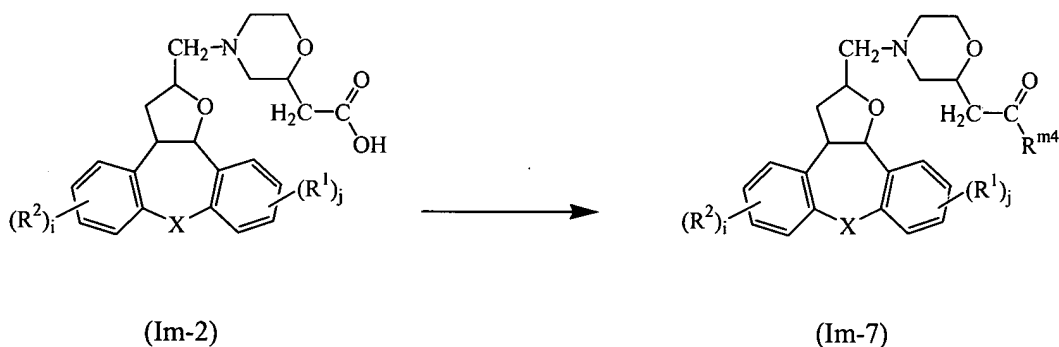
- Os compostos da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (d) em que o grupo R⁶ é na posição 3 e é alquiloxicarbonilmetila ou hidroxicarbonilmetila, representados pelas fórmulas (Im-1) e (Im-2) respectivamente em que R^{m1} é alquila, podem ser preparados reagindo-se um composto da Fórmula (XVIII) por exemplo por tratamento com uma base tal como *terc*-butóxido de potássio em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano. para efetuar o fechamento do anel para formar uma mistura dos compostos das fórmulas (Im-1) e (Im-2), que podem ser separados em maneira convencional por exemplo por cromatografia em coluna:



- O composto da Fórmula (Im-1) pode ser convertido em um composto da Fórmula (I) em que R^6 é 2-hidroxietila, reapresentado pela Fórmula (Im-3) por redução com por exemplo hidreto de lítio e alumínio em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano. O composto resultante da Fórmula (Im-3) pode ser convertido em um composto da Fórmula I em que R^6 é alquilsulfoniloxietila, reapresentado pela Fórmula (Im-4) por exemplo por tratamento com um haleto de alquilsulfonila por exemplo, cloreto, por exemplo na presença de uma base tal como trietilamina e em um solvente adequado tal como diclorometano. O composto da Fórmula (Im-4) pode ser convertido em um composto da Fórmula (I) em que R^6 é alquiloxtetila ou ariloxtetila, re-
- 5
- representado pela Fórmula (Im-5) em que R^{m2} é alquila ou arila, por exemplo por tratamento com um composto da Fórmula R^{m2} -M onde M é um metal alcalino por exemplo sódio, em um solvente adequado tal como metanol ou $(CH_3)_2CHO$. Alternativamente o composto da Fórmula (Im-4) pode ser con-
- 10
- vertido em um composto da Fórmula (I) em que R^6 é mono- ou dialquilaminoetila, reapresentado pela Fórmula (Im-6) em que R^{m3} é mono- ou dialquilamino, por exemplo por tratamento com um composto da Fórmula $R^{m3}H$ na presença de uma base tal como óxido de cálcio em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano.
- 15



O composto da Fórmula (Im-2) alternativamente pode ser convertido em um composto da Fórmula (I) em que R^6 é mono- ou dialquilaminocarbonilmetila ou arilaminocarbonilmetila, reapresentado pela Fórmula (Im-7) em que R^{m4} é mono- ou dialquilamino ou arilamino, por tratamento com um composto da Fórmula $R^{m4}H$ na presença de 1-hidróxi-1H-benzotriazol, $(CH_3)_2CHO$ e diciclo-hexanocarbodi-imida:



Os compostos da Fórmula (XVIII) podem ser preparados em convencional para exemplos como descrito abaixo nos Exemplos.

Os compostos da Fórmula (I) também pode ser convertidos entre si seguindo reações de transformação conhecidas na técnica, por exemplo:

- (a) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidróxi pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é oxo por tratamento com um agente oxidante tal como ClCOCOCl , por exemplo na presença de uma base tal como trietilamina, geralmente em um solvente tal como diclorometano e/ou DMSO;
- (b) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é oxo pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é gem(hidróxi)(alquila) por tratamento com um reagente de Grignard tal como CH_3MgCl , geralmente em um solvente tal como tetra-hidrofurano;
- (c) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidróxi pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é alquilóxi por tratamento com um agente alquilante apropriado tal como um haleto de alquila por exemplo um iodeto de alquila, por exemplo na presença de uma base tal como hidreto de sódio, geralmente em um solvente tal como 1,2-dimetoxietano;
- (d) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidróxi pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é arilóxi por tratamento com um agente arilante apropriado tal como o fenol correspondente na presença por exemplo de trifenilfosfina e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CON}=\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$, geralmente em um solvente tal como tetra-hidrofurano; em uma maneira análoga um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidroxialqui-

la pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é ariloxialquila;

(e) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é alquiloxicarbonila pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é hidroxicarbonila por hidrólise sob condições básicas por exemplo na presença de hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, geralmente em um solvente aquoso tal como dioxano;

(f) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é alquiloxicarbonila ou alquiloxicarbonilalquila pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é hidroxialquila por redução por exemplo na presença de hidreto de lítio e alumínio, geralmente em um solvente tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico;

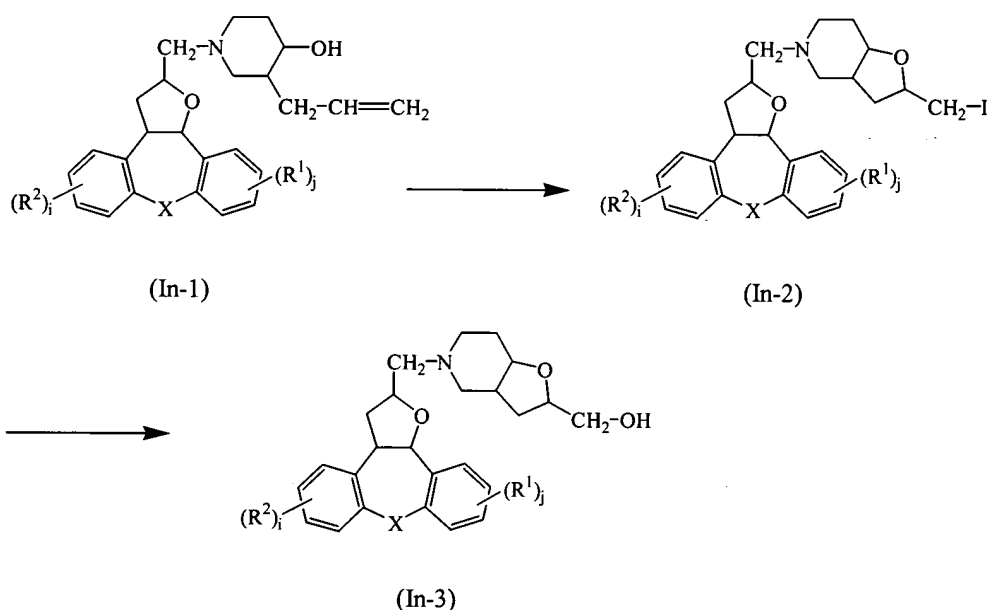
(g) um composto da Fórmula (I) em que R^2 é halo (por exemplo iodo) pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^2 é ciano por tratamento com um composto de cianeto, por exemplo cianeto de zinco, na presença de um composto de paládio tal como $Pd(PPh_3)_4$, em um solvente adequado, por exemplo N,N-dimetilformamida;

(i) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidróxi pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi ou arilalquilcarbonilóxi por tratamento com um agente acilante apropriado tal como um haleto de acila por exemplo um cloreto de acila, por exemplo na presença de DIPEA, DIEA ou Trisamina sustentados por polímero, geralmente em um solvente tal como diclorometano;

(ii) um composto da Fórmula (I) em que R^3 é hidroxialquila pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é alquiloxicarboniloxialquila por tratamento com um agente acilante apropriado tal como um haleto de acila por exemplo um cloreto de acila, por exemplo na presença de uma base tal como 4-dimetilaminopiridina, geralmente em um solvente tal como diclorometano;

(h) um composto da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (a), m é 2 e os dois grupos R^3 são hidróxi e 1-propenila respectivamente, representados pela Fórmula (In-1) abaixo pode ser convertido em um

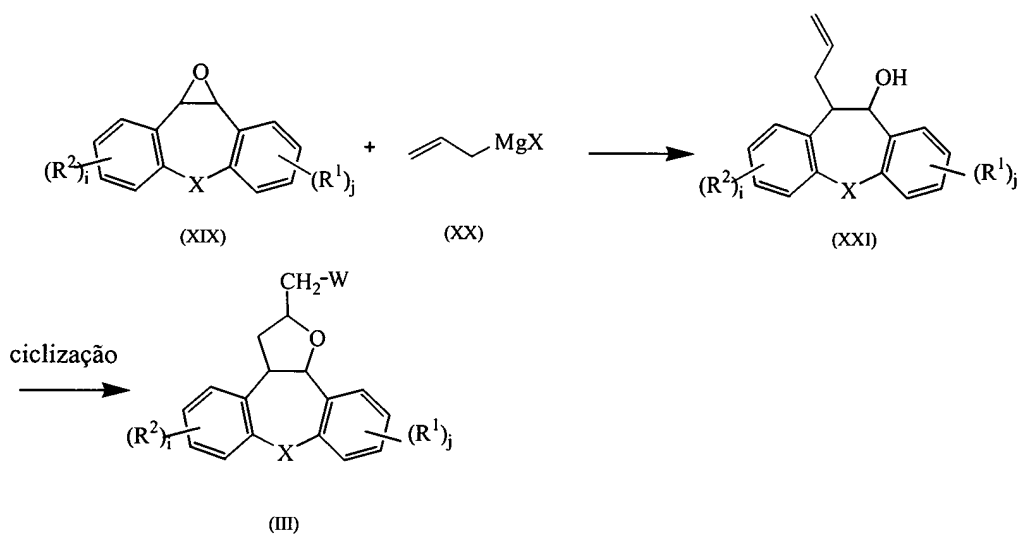
composto da Fórmula (In-2) por exemplo por tratamento com $I(Py)_2.BF_4$ em um solvente adequado, por exemplo diclorometano, que depois pode ser convertido em um composto da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (b) e o anel B é substituído por um grupo hidroximetila, reapresentado pela Fórmula (In-3) abaixo por exemplo por tratamento com metóxido de sódio em um solvente adequado por exemplo metanol:



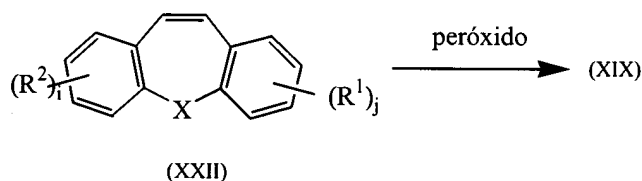
(j) um composto da Fórmula (I) em que A é um radical da Fórmula (a) em que R^3 é hidroxiálquila pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^3 é alquilamino-carboniloxiálquila, ari-
 10 laminocarboniloxiálquila ou arilalquilaminocarboniloxiálquila, por tratamento com um composto de R^0NCO apropriado em que R^0 é álquila, arila ou arilal-
 quila, por exemplo na presença de uma base tal como trietilamina ou 4-
 dimetilaminopiridina, geralmente em um solvente tal como diclorometano;
 em uma maneira análoga um composto da Fórmula (I) em que R^6 é hidroxi-
 15 álquila pode ser convertido em um composto correspondente da Fórmula (I) em que R^6 é alquilaminocarboniloxiálquila.

Os compostos intermediários mencionados acima estão comercialmente disponíveis ou podem ser fabricados seguindo procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os compostos intermediários da Fórmula
 20 (III) podem ser preparados de acordo com o procedimento descrito por Mon-
 kovic *et al.* (J. Med. Chem. (1973), 16(4), páginas 403-407).

Alternativamente, os compostos intermediários da Fórmula (III) também pode ser preparados reagindo-se um derivado de epóxido da Fórmula (XIX) com um reagente de Grignard da Fórmula (XX) em que X adequadamente é halo, formando assim um composto intermediário da Fórmula (XXI) que subsequentemente pode ser ciclizado de acordo com métodos conhecidos na técnica tais como o único descrito em Monkovic *et al.*



Epóxidos da Fórmula (XIX) podem ser preparados usando procedimentos conhecidos na técnica tais como epoxidação de um composto intermediário da Fórmula (XXII) com um peróxido adequado tal como ácido *m*-cloroperbenzoico.



Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos compostos da Fórmula (I) podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados por métodos físicos tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contra-corrente, cromatografia líquida e semelhantes.

Parte experimental

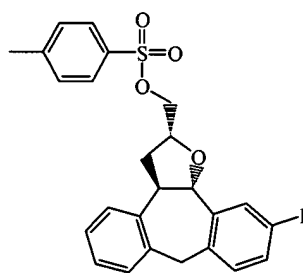
Em seguida, "DMF" é definida como N,N-dimetilformamida, "DCM" é definido como diclorometano, "DIPE" é definido como éter di-

isopropílico, "DMSO" é definido como dimetilsulfóxido, "Et₂O" é definido como éter dietílico, "EtOAc" é definida como acetato de etila, "EtOH" é definido como etanol, "MeOH" é definido como metanol, "TFA" é definido como ácido trifluoroacético, "THF" é definido como tetra-hidrofurano.

5 A. Preparação dos compostos intermediários

Exemplo A1

Preparação do intermediário 1

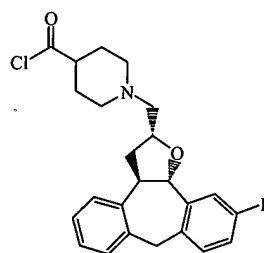


[2R-(2α,3α,12bβ)]

- [2R-(2α,3α,12bβ)]-11-flúor-2-hidroximetil-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2H-dibenzo[3,4:6,7]ciclo-hepta[1,2-b]furano (4,1 g, 0,0144 mol) foi dissolvido em DCM (20 ml). Trietilamina (0,0173 mol) foi adicionada e a mistura foi esfriada em um banho de gelo. Uma solução de cloreto de 4-metil-benzenossulfonila (0,0159 mol) em DCM (10 ml) foi adicionada durante ± 5 min. A mistura foi agitada durante 2 horas a 0° C, depois deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Água (20 ml) foi adicionada. As camadas foram separadas. A fase orgânica foi agitada em uma solução de carbonato de potássio aquosa a 10 % durante uma hora. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi agitado em tolueno (30 ml). Uma solução de carbonato de potássio aquosa a 10% (30 ml) foi adicionada. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado, rendendo 5,8 g (92 %) de [2R-(2α,3α,12bβ)]11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2H-dibenzo[3,4:6,7] ciclo-hepta[1,2-b]furano-2-metanol-4-metilbenzenossulfonato, intermediário 1. Um método alternativo de preparar este intermediário é descrito no WO03/048146 [número CAS = 543741-40-8].

Exemplo A2

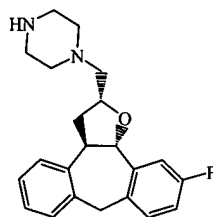
Preparação do intermediário 2

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

- 5 Cloreto de tionila (0,006325 mol) foi adicionado lentamente a 0° C a uma mistura do composto 156 (0,001265 mol) em tolueno (6 ml), a mistura de reação aquecida a 70° C durante 10 horas e depois ela foi esfriada até a temperatura ambiente. Os voláteis foram evaporados a vácuo. Tolueno (10 ml) foi adicionado e a mistura foi evaporada a vácuo, rendendo o intermediário 2.

Exemplo A3

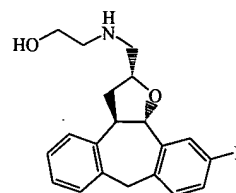
Preparação do intermediário 3

2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

- 10 Uma mistura do intermediário 1 (0,023 mol), piperazina (0,23 mol) e óxido de cálcio (2,3 mol) em THF foi agitada e aquecida durante 16 horas a 140° C (temperatura de banho de óleo), depois a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em EtOAc e foi lavado duas vezes com água. A camada orgânica foi separada, seca
15 (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado (vac.), rendendo o intermediário 3 como um óleo marrom.

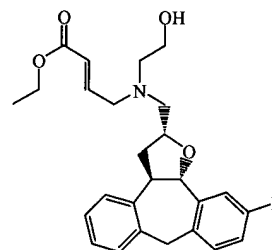
Exemplo A4

a) Preparação do intermediário 4

*2R*-(2 α ,3 α ,12b β)]

Uma mistura do intermediário 1 (0,0068 mol), 2-amino-etanol (0,068 mol) e óxido de cálcio (0,068 mol) em THF (15 ml) foi aquecida a 120° C (temperatura de banho de óleo) durante 16 horas. A suspensão resultante
 5 foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre DCM/água; a camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃, com água e com salmoura, depois seca (Na₂SO₄), separada por filtração e o solvente foi evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/MeOH
 10 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 2,2 g (99 %) do intermediário 4.

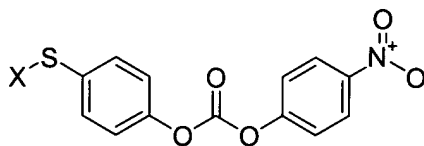
b) Preparação of intermediário 5

(E)-[*2R*-(2 α ,3 α ,12b β)]

Uma mistura do intermediário 4 (0,0067 mol), ácido (E)-4-bromo-2-butenico, éster etílico (0,0067 mol) e trietilamina (0,0067 mol) em água (30 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 3 horas, depois a mistura
 15 de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Hidróxido de sódio (0,010 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos, depois particionada entre DCM/água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e com salmoura, seca (MgSO₄), separada por filtração e o solvente foi evaporado, rendendo 2,8 g do intermediário 5 (usado como tal na etapa de reação
 20 seguinte sem outra purificação).

Exemplo A5

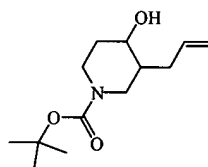
Preparação do intermediário 6



- 5 4-metilmorfolina (0,078 mol) e uma solução de ácido carbonoclorídico, éster 4-nitrofenílico (0,0157 g) em DCM foram adicionados lentamente a uma suspensão de 4-mercaptofenol ligado ao polímero (Aldrich, número do catálogo 511714, 0,039 mol; carga 1,3 mmol/g) em DCM, anidro (200 ml). A pressão foi removida e a mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Os sólidos foram separados por filtração, lavados com THF/DCM (anidro) e secos (vac.), rendendo o intermediário 6.

Exemplo A6

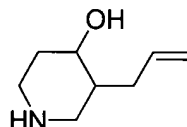
a) Preparação do intermediário 7



mistura dos diastereoisômeros 87: 13

- 10 A uma mistura de ácido 4-oxo-3-(2-propenil)-1-piperidinocarboxílico, éster 1,1-dimetiletilílico (1,67 mmol) em THF (20 ml) e metanol (10 ml) na temperatura ambiente, tetra-hidrobórato de sódio (3,33 mmols) foi adicionado às porções. A mistura resultante foi agitada durante 3 horas na temperatura ambiente e depois extinta com uma solução de NH_4Cl aquosa saturada e agitada durante 10 minutos. A camada orgânica foi separada,
- 15 seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado, rendendo 0,411 g do intermediário 7.

b) Preparação do intermediário 8

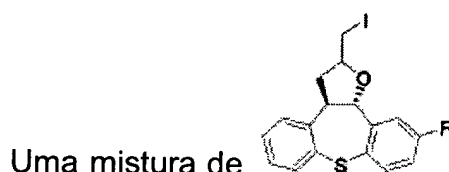
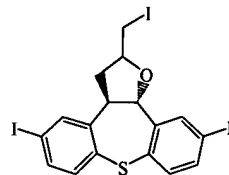


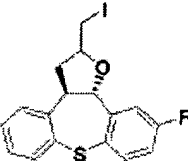
- 20 TFA (0,102 mol, solução a 30 % em DCM) foi adicionado ao intermediário 7 (0,01019 mol) e a solução resultante foi agitada na temperatura ambiente sob N_2 durante 4 horas. Uma solução de carbonato de potássio aquosa a 20 % foi adicionada e a solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 2,45 g

do intermediário 8 (óleo incolor, usado como tal sem outra purificação).

Exemplo A7

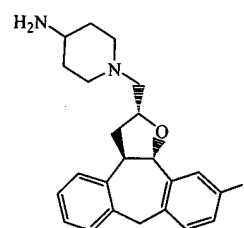
a) Preparação do intermediário 9



- Uma mistura de  descrito em J. Med. Chem. 2005, Vol. 48 Nº 6, páginas 1709-1712 (0,0106 mol), tetrafluoroborato de bis (piridina)iodônio (0,0117 mol) e TFA (0,0212 mol) em DCM (50 ml) foi agitada durante uma hora na temperatura ambiente, sob atmosfera de N₂ atmosfera. A mistura de reação foi lavada com Na₂S₂O₃ (2 x 50 ml), e com salmoura (2 x 50 ml). A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (óleo) foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: heptano/EtOAc 9/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 3,9 g (68,4 %) do intermediário 9.

Exemplo A8

Preparação do intermediário 10



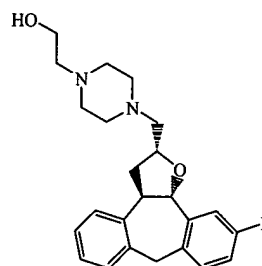
[2*R*-(2α,3α,12bβ)]

- Uma mistura do intermediário 1 (0,01824 mol), 4-piperidil-carbamato de *terc*-butila (10 g) e óxido de cálcio (q.s.) em THF (q.s.) foi agitada e aquecida a 130° C (temperatura de banho de óleo) durante 8 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e depois filtrada. O solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em EtOAc e lavado com uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado (vácuo). O resíduo foi absorvido em uma solução de TFA a 25 % em DCM (desproteção). A mistura foi agita-

- da na temperatura ambiente durante 3 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em DCM e depois lavado duas vezes com uma solução de NaHCO_3 aquosa saturada. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado (vácuo). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo o intermediário 10.

Exemplo A9

Preparação do intermediário 11



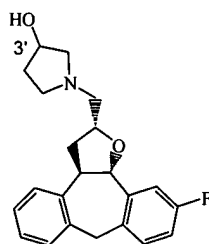
[2R-(2α,3α,12bβ)]

- [2R-(2α,3α,12bβ)]11-Fluor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-N-metil-2H-dibenzo[3,4:6,7]ciclo-hepta[1,2-b]furano-2-metanamina (descrito no WO 03/048146) (0,0114 mol) e 1-piperazino-etanol (0,0342 mol) foram irradiados sob condições de micro-ondas (energia: 500 Watt; 150° C; 15 min). Depois, a mistura resultante foi diluída com EtOAc. A solução orgânica foi lavada com água, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 2,5 g do intermediário 11 como um óleo alaranjado que foi usado sem outra purificação.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

Preparação do composto 1

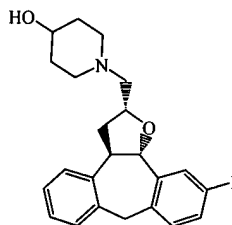


[2R-(2α,3α,12bβ)](3'RS) $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1);
mistura de diastereoisômeros 1:1

Uma mistura do intermediário 1 (0,00253 mol), 3-pirrolidinol (0,00759 mol) e óxido de cálcio (0,250 g) em THF (30 ml) foi agitada e aquecida a 140° C (temperatura de banho de óleo) durante 8 horas, depois a mistura fria foi separada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho prep. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo (base livre) foi dissolvido em éter dietílico e convertido no sal de etanodioato (1:1). O precipitado foi separado por filtração, depois seco, rendendo o composto 1.

Exemplo B2

Preparação do composto 144

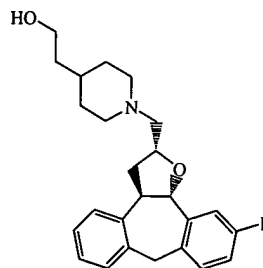


[2R-(2 α ,3 α ,12b β)].C₂H₂O₄
(1:1)

Intermediário 1 (0,00096 mol), 4-piperidinol (0,0012 mol), óxido de cálcio (0,013 mol) e THF seco (q.s.) foram aquecidos a 140° C (temperatura de banho de óleo) durante 16 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e o sólido foi separado por filtração. O solvente foi evaporado (vac.) e o resíduo foi absorvido em DCM, lavado com uma solução de Na₂CO₃ aquosa saturada e com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e o solvente foi evaporado (vac.). o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/(MeOH/NH₃)100/0, 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi tratado com ácido etanodioico e convertido no sal de etanodioato em Et₂O. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo 0,070 g do composto 144.

Exemplo B3

Preparação dos compostos 153 e 154

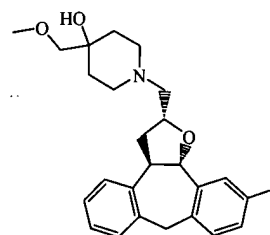
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]composto 154: C₂H₂O₄ (1:1)

composto 153: base livre

- Uma mistura do intermediário 1 (0,00091 mol), 4-piperidinoetanol (0,00456 mol) e óxido de cálcio (0,0045 mol) em acetonitrila (q.s.) foi agitada e aquecida em um tubo selado durante 3 dias a 100° C. A mistura de reação
- 5 foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi evaporado. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/MeOH 98,5/1,5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,343 g do composto 153. Parte desta fração foi convertida no sal do ácido etanodioico por tratamento com ácido oxá-
- 10 lico em Et₂O, o precipitado formado foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco, rendendo o composto 154.

Exemplo B4

Preparação do composto 272

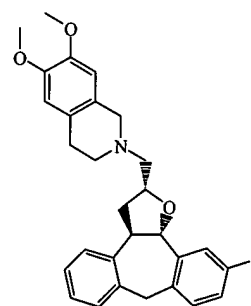
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]C₂HF₃O₂ (1:1)

- Uma mistura do intermediário 1 (0,00044 mol) e (0,00088 mol) [descrito em Journal of Heterocyclic Chemistry (1968), 5 (4), 467-9], carbonato de potássio (0,00088 mol) e DMF (q.s.) foi irradiada sob condições de
- 15 micro-ondas a 160° C durante 20 minutos e o solvente foi evaporado sob fluxo de N₂. O resíduo foi dissolvido em THF, depois poliestireno-metilisocianato (3 eq., Aldrich, ref 47368-5: 200-400 malha; carga 1,85 mmol/g))

(0,00044 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas. A resina foi separada por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em MeOH (5 ml), poliestireno-SO₃H (3 eq., Fluka, ref 06423, 20-50 malha, carga 4,6 mmols/g) (0,00044 mol) foi adicionado, depois a mistura foi agitada durante 3 horas, lavada e tratada duas vezes com MeOH/NH₃ (saturado). A mistura foi separada por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho preparativa. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. Os resíduos foram convertidos no sal de etanodioato correspondente, rendendo o composto 272.

Exemplo B5

Preparação do composto 276



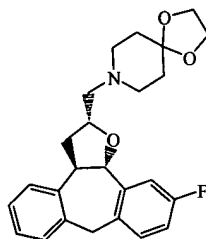
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

C₂HF₃O₂ (1:1)

Uma mistura do intermediário 1 (1 mol. equiv.), 1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetóxi-isoquinolina, cloridreto (3 mols equiv.) e carbonato de potássio (2 mols equiv.) em acetonitrila (10 ml) foi agitada e aquecida a 130° C durante 45 minutos em um forno de micro-ondas (600 W). O solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em DCM, depois os sólidos foram separados por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo o composto 276.

Exemplo B6

Preparação dos
compostos 277 e 278



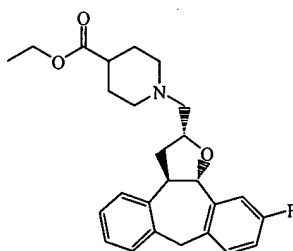
composto 277: [2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)],

base livre composto 278: [2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do intermediário 1 (0,00137 mol), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (0,00682 mol) e óxido de cálcio (0,00696 mol) em acetonitrila (20 ml) foi aquecida em um tubo selado a 100° C durante 2 dias, depois a suspensão foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/MeOH 99/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,300 g do composto 277 (base livre). Uma parte do resíduo foi convertida no sal de etanodioato por tratamento com ácido oxálico em Et₂O, o precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo o composto 278.

Exemplo B7

a) Preparação dos compostos 161 e 162



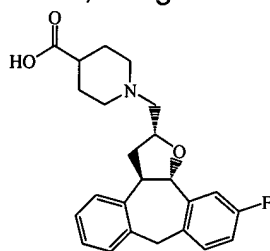
composto 161: [2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]base livre

composto 162: [2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do intermediário 1 (0,000456 mol), ácido 4-piperidinocarboxílico, éster etílico (0,00458 mol) e óxido de cálcio (0,00232 mol) em acetonitrila (20 ml) foi aquecida em um tubo selado a 100° C durante 3 dias, depois a suspensão foi filtrada em celite e o filtrado foi evaporado sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/MeOH 100/0 -> 99/1) e depois purificada ainda por cromatografia instantânea em coluna (eluente: DCM/MeOH 99/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,288 g do composto 161. O óleo residual foi convertido no sal de etanodioato que foi coletado e seco a vácuo, rendendo 0,085 g do composto 162 (32,7 %).

b) Preparação dos compostos 156 e 157

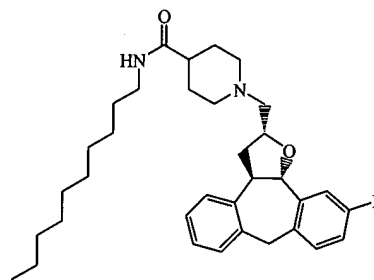


composto 156:[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]base livre

composto 157:[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)].C₂H₂O₄
(1:1)

Uma mistura do composto 161 (0,01818 mol) e hidróxido de lítio (solução aquosa, 20 ml, 0,02 mol) em 1,4-dioxano (70 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi liofilizado, rendendo 7 g (sólido branco) do composto 156. Uma parte desta fração foi convertida no sal de etanodioato (1:1). O precipitado resultante foi separado por filtração e seco, rendendo o dito sal, composto 157, como um sólido cinza.

c) Preparação do composto 178



[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

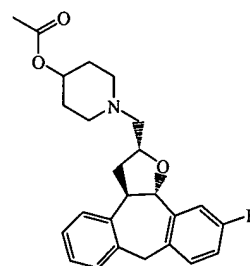
.C₂HF₃O₂ (1:1)

1-Decanamina (0,00029 mol) e PS-Di-isopropilamina (Aldrich, ref 53873-6; 100-200 malha, carga 2,0 a 3,5 mmols/g) (0,000408 mol) foram adicionados a uma mistura do intermediário 2 (0,0002415 mol) em DCM (2 ml) e TFA (quant. cat., 3 gotas) e depois a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. Uma mistura de PS-TRIAMINA (Aldrich, ref 47,210-7; 200-400

- malha, carga 4,2 mmols/g) (0,0004 mol), MP-CARBONATO (Fluka, ref 21850; carga 3,5 mmols/g) (0,00096 mol) e PS-ISOCIANATO (3 eq., Aldrich, ref 47368-5: 200-400 malha; carga 1,85 mmol/g) (0,0003 mol) em DMF (2 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 24 horas. O bruto foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado, rendendo o composto 178.

Exemplo B8

Preparação do composto 166



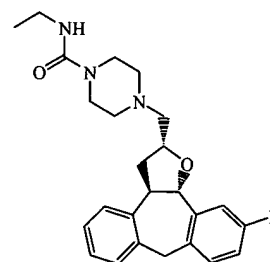
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

.C₂H₂O₄ (1:1)

- PS-Di-isopropilamina (Aldrich, ref 53873-6; 100-200 malha, carga 2,0 a 3,5 mmols/g) (0,200 g) foi lavada duas vezes com DCM e depois foi colocada em suspensão em DCM seco (15 ml). O composto 144 (0,00023 mol) e cloreto de acetila (0,00025 mol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O polímero foi separado por filtração e lavado com DCM. Os filtrados orgânicos foram combinados e evaporados. O resíduo foi tratado com ácido etanodioico e convertido no sal de etanodioato em Et₂O. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo 0,047 g do composto 166.

Exemplo B9

Preparação do composto 86



[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

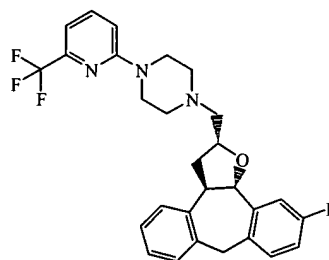
.C₂H₂O₄ (1:1)

Etilisocianato (0,9 equiv.) foi adicionado na temperatura ambien-

te em uma porção a uma solução do intermediário 3 (1 equiv.) em DCM (6 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora, depois poliestireno-isocianato (3 eq., Aldrich, ref 47368-5: 200-400 malha; carga 1,85 mmol/g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. O polímero foi separado por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo a base livre correspondente que foi convertida no sal do ácido etanodioico correspondente por tratamento com ácido oxálico em Et₂O. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco sob vácuo rendendo o composto 86.

Exemplo B10

Preparação do composto 119



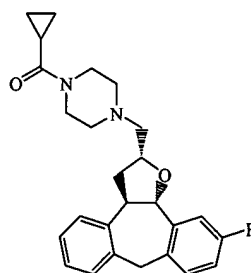
[2*R*-(2α,3α,12bβ)]

. C₂HF₃O₂ (1:1)

Uma mistura do intermediário 3 (0,425 mmol) e 2-cloro-6-(trifluorometil)-piridina (1,275 mmol) em DMSO (5 ml) foi agitada a 140° C durante 45 minutos em um forno de micro-ondas a 300 Watt. Água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho em fase reversa. As frações desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de TFA, rendendo o composto 119.

Exemplo B11

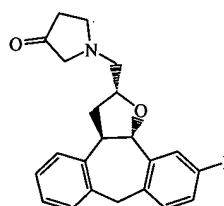
Preparação do composto 78

[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)].C₂H₂O₄ (1:1)

- Cloreto de ciclopropanocarbonila (1,1 equiv) e trietilamina (2 equiv) foram adicionados a uma solução do intermediário 3 (0,000567 mol, 1 equiv) em DCM (3 ml), agitada na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas na temperatura ambiente. PS-Trisamina (Aldrich, ref 47,210-7; 200-400 malha, carga 4,2 mmols/g), 1 equiv) foi adicionada para limpar o excesso de cloreto de ciclopropanocarbonila, enquanto agitando durante uma hora. Depois, a resina foi separada por filtração e o filtrado foi evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo de base livre foi dissolvido em Et₂O e convertido no sal de etanodioato (1:1). O precipitado foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo 0,04742 g do composto 78.

Exemplo B12

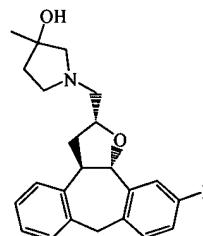
a) Preparação do composto 7



- DMSO (anidro, 0,005 mol) foi adicionado a -60° C a uma solução de dicloreto de etanodioila (0,0025 mol) em DCM (anidro, 1 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada durante 5 min a -60° C. Uma mistura da base livre do composto 1 (0,0005 mol) em DCM (2 ml) foi adicionada a -60° C e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas a -60° C. Trietilamina (0,007 mol) foi adicionado a -60° C e depois a mistura de reação foi deixada atingir a temperatura ambiente. Uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada foi adicionada; a camada orgânica foi separada, seca

(Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado em um coletor (vac.) (eluente 1: DCM; eluente 2: DCM/EtOAc 4/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado com DIPE e seco, rendendo 0,077 g (22 %) do composto 7.

b) Preparação do composto 39



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-

(3'*RS*),

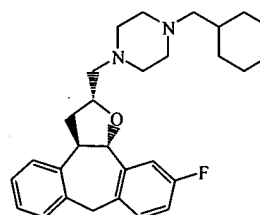
(1:1) mistura de diastereoisômeros

.C₂H₂O₄ (1:1)

- 5 Clorometil-magnésio (0,00059 mol) foi adicionado a 0° C a uma solução do composto 7 (0,00028 mol) em THF seco (1 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Uma solução de NH₄Cl aquosa a 10 % foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente 1: DCM/MeOH 95/5; eluente 2: DCM/(MeOH/NH₃) 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato em éter. O precipitado resultante foi coletado, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo 0,0985 g (77 %) do composto 39.
- 10
- 15

Exemplo B13

Preparação do composto 69



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]

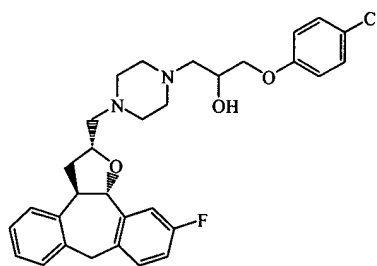
.C₂HF₃O₂ (1:1)

PS-CNBH₄Na (Fluka, ref 17337; carga 2,5 a 4,5 mmols/g)

(0,0006 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 3 (0,0002414 mol) e ciclo-hexanocarboxaldeído (0,0003621 mol) em THF/ácido acético (2,2 ml/0,14 ml) (2,34 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 20 horas na temperatura ambiente. A mistura foi separada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo bruto foi tratado com PS-SO₃H (3 eq., Fluka, ref 06423, 20-50 malha, carga 4,6 mmols/g) e MeOH (0,000361 mol) e a mistura foi agitada durante 20 horas. A resina foi separada por filtração e lavada com MeOH. A resina foi tratada com MeOH saturado com amônia durante 5 h. A resina foi separada por filtração e a solução de MeOH-amônia foi concentrada a vácuo, rendendo o composto 69.

Exemplo B14

Preparação do composto 56



[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(2'*RS*)

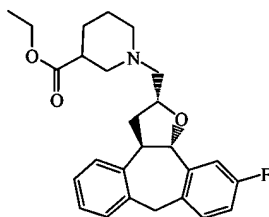
(1:1) mistura de diastereoisômeros

C₂H₂O₄ (1:2)

Uma mistura do intermediário 3 (0,000567 mol) e éter 4-clorofenilglicidílico (2 equiv) em 2-propanol (20 ml) foi agitada durante a noite a 130° C (temperatura de banho de óleo). A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo a base livre correspondente que foi convertida no sal do ácido etanodioico correspondente por tratamento com ácido oxálico em Et₂O. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco sob vácuo rendendo 0,05628 g do composto 56.

Exemplo B15

a) Preparação dos compostos 159 e 160



composto 159:[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros, base livre

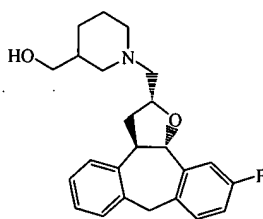
composto 160:[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros, .C₂H₂O₄

(1:1)

Uma mistura do intermediário 1 (0,00182 mol), ácido 3-piperidinocarboxílico, éster etílico (0,00914 mol) e óxido de cálcio (0,00928 mol) em acetonitrila (20 ml) foi aquecida em um tubo selado a 100° C durante 2 dias, depois a suspensão foi filtrada em celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/MeOH 99/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,4794 g do composto 159. Uma parte do resíduo foi convertida no sal de etanodioato que foi coletado, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo o sal de etanodioato correspondente, composto 160.

b) Preparação do composto 147



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

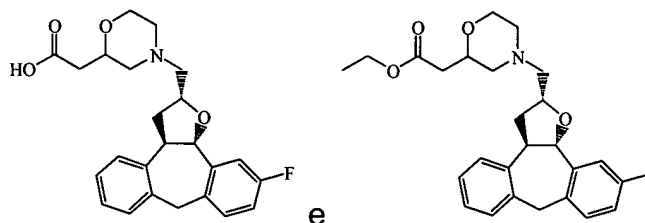
.C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do composto 159 (0,000909 mol) em Et₂O (20 ml) foi agitada sob N₂ a -20° C e LiAlH₄ a 1M em THF (0,00136 mol) foi adicionado às gotas, depois a mistura de reação foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Uma solução de NH₄Cl aquosa a 10 % foi adicionada às gotas e a mistura resultante foi filtrada em

uma almofada de celite. A camada orgânica foi separada, lavada com água e com salmoura, seca (Na_2SO_4), separada por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato que foi coletado, lavado com Et_2O frio e seco a vácuo, rendendo 0,363 g (80,5 %, mistura de dois diastereoisômeros) do composto 147.

Exemplo B16

a) Preparação dos compostos 134 e 135



composto 134 composto 135

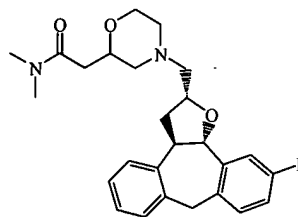
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*) , [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*) ,

(1:1) mistura de diastereoisômeros (1:1) mistura de diastereoisômeros

$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1) $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1) ,

Uma mistura do intermediário 5 (0,0055 mol) e 2-metil-2-propanol, sal de potássio (0,006 mol) em THF (10 ml) foi agitada a -50°C durante 2 horas e depois a mistura de reação foi particionada entre DCM/água. A camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM; as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), separadas por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente 1: DCM/MeOH 99/1; eluente 2: DCM/MeOH 95/5). Duas frações do produto foram coletadas e os solventes foram evaporados. As duas frações foram todas convertidas em seu sal de etanodioato; os precipitados resultantes foram todos separados por filtração, lavados e secos, rendendo respectivamente o composto 135 e o composto 134.

b) Preparação do composto 136

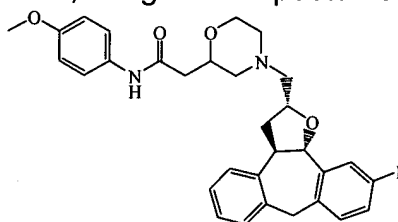
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

.C₂H₂O₄ (1:1)

- Uma mistura da base livre do composto 134 (0,00062 mol), *N,N*-dimetilamina (0,00003 mol), 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (0,0010 mol) e *N,N'*-metanotetrasil-bisciclo-hexanamina (0,0010 mol) em DMF (5 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas, depois a mistura de reação foi
- 5 particionada entre água/DCM e a camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, extraídas com NaHCO₃ e com salmoura, secas (Na₂SO₄), separadas por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/NH₃) 93/7).
- 10 As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato; o precipitado resultante foi coletado, lavado com Et₂O frio, e seco, rendendo 0,055 g do composto 136.

c) Preparação do composto 139

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

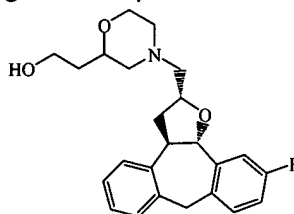
(1:1) mistura de diastereoisômeros

C₂H₂O₄ (1:1)

- Uma mistura da base livre do composto 134 (0,00085 mol), 4-metóxi-benzenamina (0,00127 mol), 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (0,00127 mol) e *N,N'*-metanotetrasil-bisciclo-hexanamina (0,00127 mol) em DMF (5 ml)) foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas, depois a mistura de reação foi particionada entre água/DCM e a camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, extraídas com
- 15

NaHCO₃ aquoso e com salmoura, secas (Na₂SO₄), separadas por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/NH₃) 93/7). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato; o precipitado resultante foi coletado e seco, rendendo 0,025 g do composto 139.

d) Preparação do composto 129



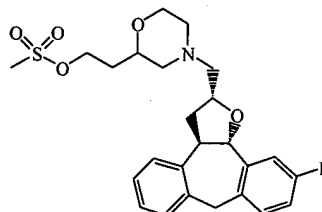
[2*R*-(2α,3α,12bβ)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

.C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do composto 135 (0,00296 mol) e hidreto de lítio e alumínio (0,003 mol) em THF (10 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 3 horas e depois a mistura de reação foi particionada entre DCM/água. A camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM; as camadas orgânicas foram combinadas, extraídas com hidróxido de sódio aquoso (1N), lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), separadas por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 11 g (93 %) de base livre do composto 129. Uma quantidade pequena deste resíduo foi convertida no sal de etanodioato por tratamento com ácido oxálico em Et₂O; o precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo o composto 129.

e) Preparação do composto 138



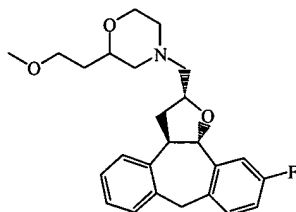
[2*R*-(2α,3α,12bβ)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

Uma mistura da base livre do composto 129 (0,00277 mol), cloreto de metanossulfonila (0,00305 mol), trietilamina (0,004155 mol) e N,N-

dimetil-4-piridinamina (0,000277 mol) em DCM (15 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas e depois a mistura de reação foi particionada entre DCM/água. A camada aquosa foi extraída várias vezes com DCM; as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com NaHCO₃ e com salmoura, secas (Na₂SO₄), separadas por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,8 g (61 %) do composto 138.

f) Preparação do composto 130



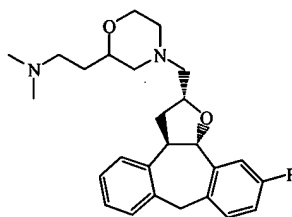
[2*R*-(2α,3α,12bβ)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do composto 138 (0,0002 mol) e NaOCH₃/MeOH (3 ml) em MeOH (10 ml) foi agitada sob condições de micro-ondas a 130° C durante 50 min e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM; a camada orgânica foi separada, lavada com água e com salmoura, seca (Na₂SO₄), separada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/NH₃) 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O óleo residual foi convertido no sal de etanodioato por tratamento com ácido oxálico em Et₂O; o precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco, rendendo 0,020 g do composto 130.

g) Preparação do composto 132

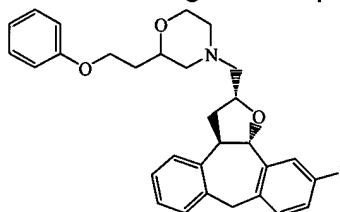
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

.C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do composto 138 (0,00023 mol), N,N-dimetilamina (0,0023 mol, 2,0 M em THF) e óxido de cálcio (0,0023 mol) em THF (10 ml) foi agitada em um tubo selado a 120° C (temperatura de banho de óleo) durante 16 horas e depois a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/NH₃) 99/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O óleo residual foi convertido no sal de etanodioato; o precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O e seco, rendendo 0,060 g do composto 132.

h) Preparação do composto 131

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

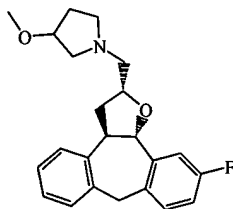
C₂H₂O₄ (1:1) ,

Uma mistura do composto 138 (0,000147 mol) e fenol, sal de sódio, tri-hidratado (0,000441 mol) em DMF (5 ml) foi agitada a 180° C durante 50 min sob condições de micro-ondas e depois o solvente foi evaporado sob N₂ a 50° C. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com água e com salmoura, depois seco (Na₂SO₄) e separado por filtração. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/NH₃) 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal

de etanodioato; o precipitado resultante foi coletado, lavado com Et₂O frio e seco, rendendo o composto 131.

Exemplo B17

Preparação do composto 4



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(3'*RS*)

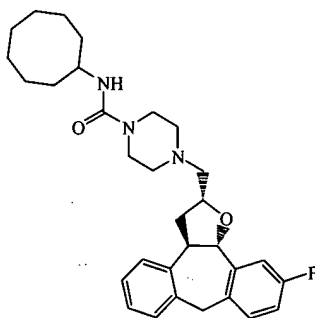
(1:1) mistura de diastereoisômeros

C₂H₂O₄ (1:1)

- A base livre do composto 1 (0,00028 mol) foi adicionada às porções a 0° C a uma mistura gelada de hidreto de sódio (60 % em óleo mineral, 0,00056 mol) em 1,2-dimetóxi-etano (5 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 20 min a 0° C. Iodometano (0,00056 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 24 horas na temperatura ambiente. Uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM/EtOAc 1/1, 0/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato com Et₂O. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco, rendendo 0,0298 g (29 %) do composto 4.

Exemplo B18

Preparação do composto 98



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]

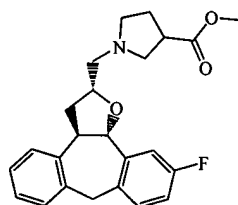
.C₂H₂O₄ (1:1)

DCM (5 ml) foi adicionado ao intermediário de resina 6 (0,000215 mol), a mistura foi agitada durante 30 minutos e separada por fil-

tração. DCM (10 ml) foi adicionado ao resíduo de filtro lavado, depois um excesso de ciclo-octanamina (0,00215 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A resina foi lavada automaticamente com DCM (5 x 5ml), com THF (5 x 5 ml), com MeOH (5 x 5 ml), com DCM (1 x 5
5 ml) e com acetonitrila (1 x 5 ml). Acetonitrila seca (10 ml) e intermediário 3 (0,0002365 mol) foram adicionados, depois trietilamina (0,00086 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 20 horas a 60° C, depois separada por filtração. O resíduo foi dissolvido em Et₂O/EtOH (7/2) e convertido no sal de etanodioato. O precipitado foi separado por filtração, depois
10 lavado com Et₂O frio e seco a vácuo, rendendo o composto 98.

Exemplo B19

a) Preparação do composto 11



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(3'*RS*)

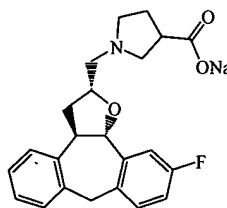
(1:1) mistura de diastereoisômeros

.C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do intermediário 1 (0,001 mol), ácido 3-pirrolidino-carboxílico, éster metílico (0,003 mol) e óxido de cálcio (0,100 g) em acetonitrila (10 ml) foi aquecida em um forno de micro-ondas durante 30 minutos a
15 130° C, depois a 160° C durante 30 minutos. Os sólidos foram separados por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente 1: DCM/EtOAc 1/1, 0/1; eluente 2: DCM/MeOH 96/4). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,215 g (54 %) de base livre do composto
20 11.

Uma parte (0,100 g) do resíduo foi separada e convertida no sal de etanodioato em EtOH. O solvente foi evaporado e o resíduo foi lavado com Et₂O frio, depois seco, rendendo: 0,1065 g de composto 11.

b) Preparação do composto 10

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

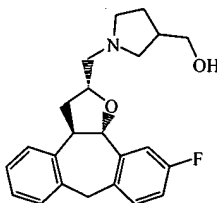
(1:1) mistura de diastereoisômeros

.Na

Uma mistura de hidróxido de sódio (0,00031 mol) em água (0,5 ml) foi adicionado a uma solução de base livre do composto 11 (0,00028 mol) em dioxano (5 ml) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. Os sólidos foram separados por filtração e o sol-
 5 vente foi evaporado. O resíduo foi lavado com Et₂O e seco, rendendo 0,0735 g (69 %) do composto 10.

Exemplo B20

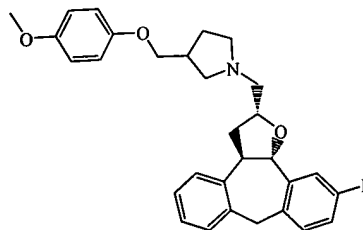
a) Preparação do composto 5

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

Hidreto de lítio e alumínio (0,00013 mol) foi adicionado a uma solução de base livre do composto 11 (0,00013 mol) em THF seco (1 ml) sob
 10 uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada durante 3 ho-
 ras na temperatura ambiente. Uma solução de NH₄Cl aquosa saturada (quant. cat., poucas gotas) foi adicionada até que a geração de gás cessas-
 se. DCM foi adicionado. As camadas foram separadas e a unidade orgânica
 foi seca (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por
 15 cromatografia em coluna aberta curta (eluente 1: DCM/MeOH 95/5; eluente
 2: DCM/(MeOH/NH₃) 95/5). As frações do produto foram coletadas e o sol-
 vente foi evaporado. O resíduo foi tratado com DIPE para fornecer um sólido
 que foi seco a vácuo, rendendo 0,0196 g (41 %) do composto 5.

b) Preparação do composto 25

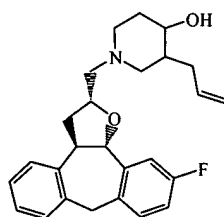
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*)

(1:1) mistura de diastereoisômeros

- Uma mistura do composto 5 (0,000136 mol), 4-metóxi-fenol (0,00027 mol), ácido diazenodicarboxílico, éster dietílico (0,00027 mol) e tri-fenilfosfina (0,00027 mol) em THF (q.s.) foi agitada durante 30 minutos em um forno de micro-ondas a 90° C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em MeOH (5 ml). Amberlyst 15 (0,00054 mol) foi adicionado à solução, a mistura resultante foi agitada 48 horas na temperatura ambiente e separada por filtração. A resina foi lavada 3 vezes com MeOH (os extratos de MeOH foram descartados), depois MeOH/NH₃ (3 ml) foi adicionado à resina. A mistura foi agitada durante 4,5 horas na temperatura ambiente e separada por filtração. A resina foi lavada 3 vezes com MeOH/NH₃ e os filtrados foram combinados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente 1: DCM/EtOAc 1/1; eluente 2: DCM/MeOH 96/4). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,0097 g (15 %) do composto 25.

15 Exemplo B21

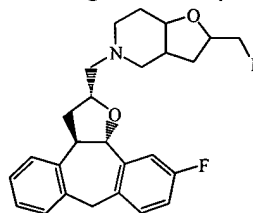
a) Preparação do composto 271

[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-(3'*RS*,4'*RS*)

- Uma solução do intermediário 8 (0,015 mol) em dioxano (10 ml) e acetonitrila (10 ml) foi diluída com THF (100 ml), depois intermediário 1 (0,005 mol) e óxido de cálcio (0,15 mol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida durante 16 horas a 140° C. A suspensão foi filtrada em celite e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente:

DCM/(MeOH/NH₃) (saturado) 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,153 g do composto 271.

b) Preparação do composto 279



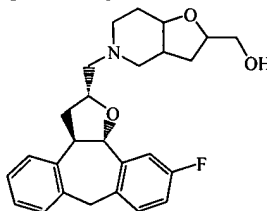
[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(2'*RS*,3*a*'*RS*,7*a*'*RS*)

mistura de diastereoisômeros

5 Tetrafluoroborato de bis(piridina)iodônio (0,001717 mol) foi adicionado a uma mistura do composto 271 (0,001717 mol) em DCM (q.s.) na temperatura ambiente sob N₂. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e depois uma solução de Na₂S₂O₃ foi adicionada. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), separada por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: EtOAc/Heptano 2/4). As frações do produto

10 foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,320 g do composto 279 (usado como tal na etapa de reação seguinte sem outra purificação).

c) Preparação do composto 274



[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]-(2'*RS*,3*a*'*RS*,7*a*'*RS*)

mistura de diastereoisômeros

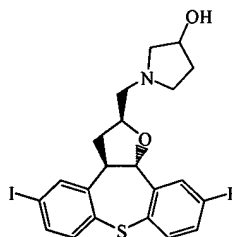
C₂H₂O₄ (1:1)

Uma mistura do composto 279 (0,0006 mol) e CH₃ONa/MeOH 30 % (0,006 mol) em MeOH (5 ml) foi irradiada sob condições de micro-ondas a 100° C durante 20 min. O solvente foi evaporado e o resíduo foi

15 convertido no sal de etanodioato. O precipitado resultante foi coletado e seco, rendendo 0,100 g do composto 274.

Exemplo B22

a) Preparação do composto 258

[2*RS*-(2 β , 3 α , 12 β)]-(3'*RS*)

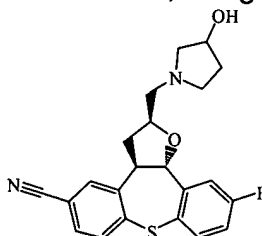
Uma mistura do intermediário 9 (0,00186 mol), 3-pirrolidinol (0,0186 mol) e óxido de cálcio (0,186 mol) em THF (25 ml) foi agitada durante 16 horas a 120° C e depois a suspensão resultante foi filtrada em celite. O

5 filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. A solução foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, com água e com salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), separada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi pré-purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel e as frações do produto foram

10 coletadas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia radial em sílica-gel (eluente: DCM). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,480 g do composto 258.

b) Preparação do composto

260

C₂H₂O₄ (1:1),[2*S**-(2 β , 3 α , 12 β)]-(3'*RS*)

O composto 258 (0,00014 mol), cianeto de zinco (0,00009 mol) e tetrakis(trifenilfosfino)-paládio (0,000014 mol) foram adicionados na temperatura ambiente ao DMF (10 ml, previamente desoxigenado) e a mistura de

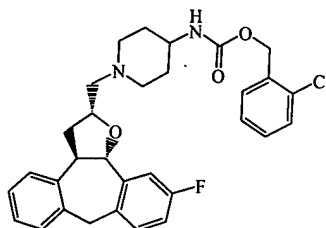
15 reação foi aquecida a 120° C (da temperatura ambiente até 120° C em 5 min) durante 15 minutos sob condições de micro-ondas. A mistura foi filtrada e o solvente orgânico (DMF) foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/(MeOH/ NH₃)

20 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi convertido no sal de etanodioato e os sólidos resultantes foram coletados, lavados com Et₂O frio, e secos a vácuo rendendo o composto

260.

Exemplo B23

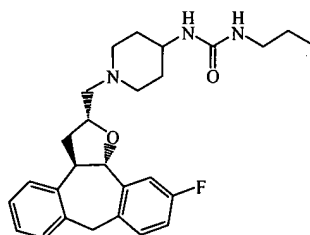
Preparação do composto 218

[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]C₂HF₃O₂ (1:1)

O intermediário 10 foi dissolvido em DCM e cloroformiato de 2-clorobenzila (1,1 eq) foi adicionado. DIPEA sustentado por polímero (Aldrich, ref 53,873-6; 100-200 malha; carga 2,0 a 3,5 mmols/g, 2,5 eq) foi adicionado e o frasco foi agitado durante a noite. Trisamina sustentada por polímero (Aldrich, ref 47,210-7; 200-400 malha; carga 4,2 mmols/g, 3 eq) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 3 horas. Os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado, fornecendo um composto puro ou uma mistura que foi purificada por cromatografia em coluna aberta curta. O composto puro foi convertido no sal de trifluoroacetato correspondente por tratamento com ácido trifluoroacético em DCM, os voláteis foram evaporados a vácuo rendendo o composto 218.

Exemplo B24

Preparação do composto 244

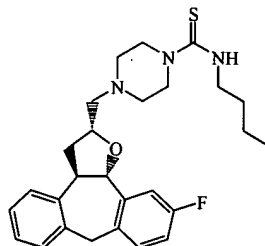
[2*R*-(2 α ,3 α ,12*b* β)]C₂HF₃O₂ (1:1)

O intermediário 10 foi dissolvido em DCM e propilisocianato (1,1 eq) foi adicionado. O frasco foi agitado durante a noite. Trisamina sustentada por polímero (Aldrich, ref 47,210-7; 200-400 malha; carga 4,2 mmols/g, 3 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas. Os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado fornecendo o composto puro ou uma mistura que foi purificada por cromatografia em coluna aberta curta.

O composto puro foi convertido nos sais de trifluoroacetato correspondentes por tratamento com ácido trifluoroacético em DCM, os voláteis foram evaporados a vácuo rendendo o composto 244.

Exemplo B25

Preparação do composto 108



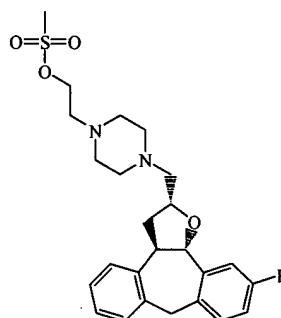
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

C₂H₂O₄ (1:1)

- 5 A uma mistura do intermediário 3 (0,000113 mol) em DCM (6 ml) na temperatura ambiente, 1-isotiocianato-butano (0,9 equiv., 0,0001 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Um polímero ligado –N=C=O (Aldrich, ref 47,368-5; 200-400 malha, carga 1,85 mmol/g, 3 equiv.) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite.
- 10 A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta (eluente: DCM, depois DCM/MeOH-NH₃ 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado fornecendo a base livre correspondente, que foi transformada no sal de oxalato correspondente por tratamento com ácido oxálico em Et₂O. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com Et₂O frio e seco a vácuo
- 15 rendendo o composto 108.

Exemplo B26

Preparação do composto 53



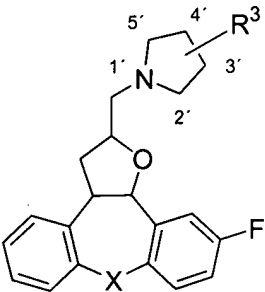
[2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]

Cloreto de metanossulfonila (0,00225 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário-11 (0,0015 mol) em trietilamina (0,42 ml) e DCM,

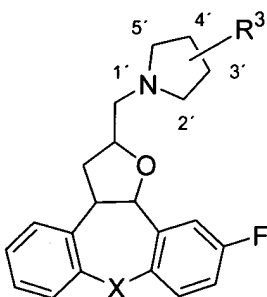
seco (10 ml), agitado a 0° C. A mistura de reação foi agitada durante 16 horas na temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi agitada. A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna aberta curta em sílica-gel (eluente: DCM/MeOH 98/8). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, rendendo 0,390 g do composto 53.

Os compostos finais preparados abaixo todos são misturas de formas isoméricas, a menos que de outro modo especificado.

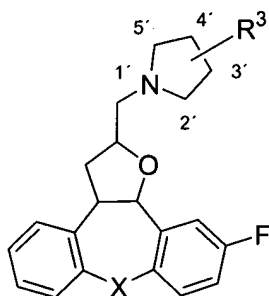
Tabela 1

				
Co. Nº	Ex. Nº	X	R ³	Dados físicos
1	B1	-CH ₂ -	3'-OH	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
2	B1	-CH ₂ -	3'-OH	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'R)]
3	B1	-CH ₂ -	3'-OH	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'S)
4	B17	-CH ₂ -	3'-O-	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
5	B20	-CH ₂ -	3'-OH	[2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
6	B1	-CH ₂ -	3'-OH	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
7	B12	-CH ₂ -	3'-O	[2R-(2α,3α,12bβ)]
8	B1	-CH ₂ -	3'-N-	[2R-(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros

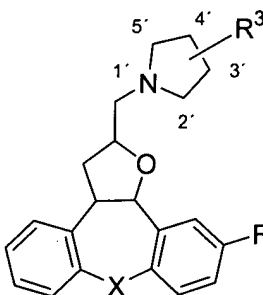
Co. Nº	Ex. Nº	X	---R^3	Dados físicos
9	B1	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
10	B19	-CH ₂ -		.Na [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
11	B19	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
12	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
13	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
14	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
15	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
16	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
17	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros



Co. Nº	Ex. Nº	X	R ³	Dados físicos
18	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
19	B8	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
20	B9	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
21	B9	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
22	B9	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
23	B9	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
24	B9	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
25	B20	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
26	B20	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
27	B20	-CH ₂ -		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros

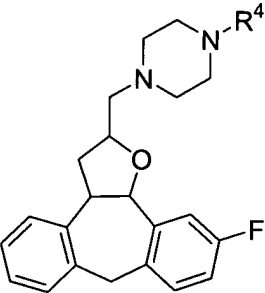
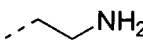
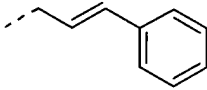
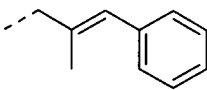
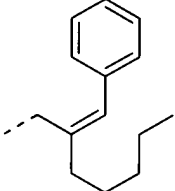
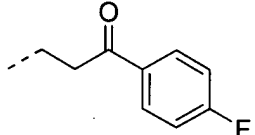
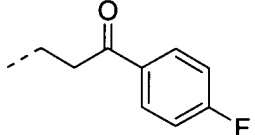
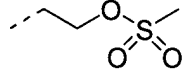
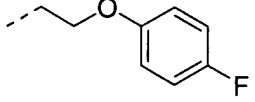
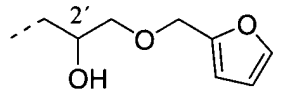


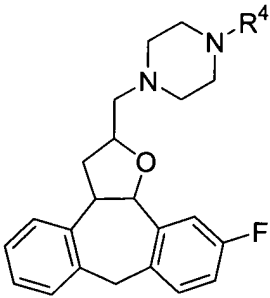
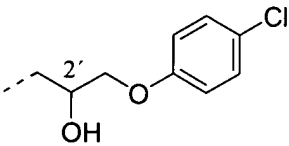
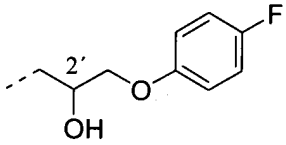
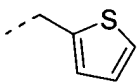
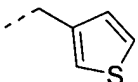
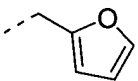
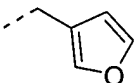
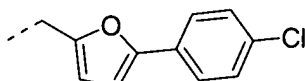
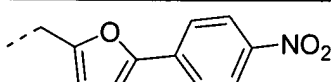
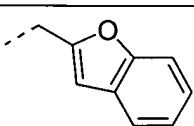
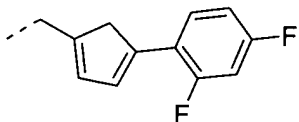
Co. Nº	Ex. Nº	X	R^3	Dados físicos
28	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
29	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
30	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
31	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
32	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
33	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
34	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
35	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
36	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros

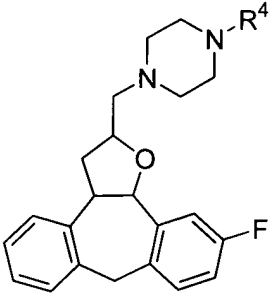
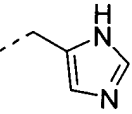
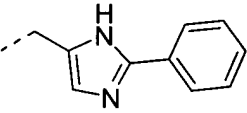
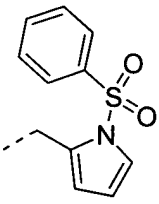
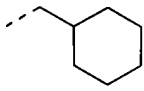
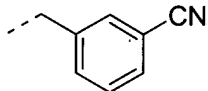
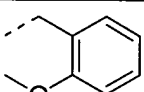
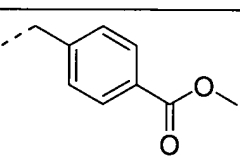
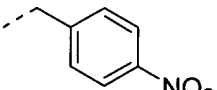
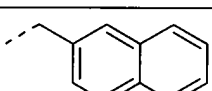


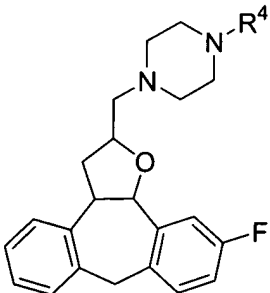
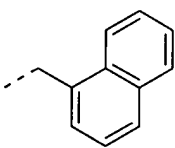
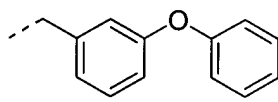
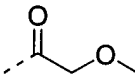
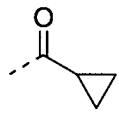
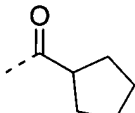
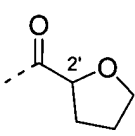
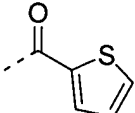
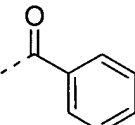
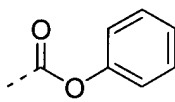
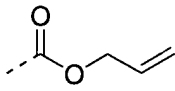
Co. Nº	Ex. Nº	X	R ³	Dados físicos
37	B20	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
38	B1	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
39	B12	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
40	B12	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
41	B12	-CH ₂ -		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
42	B1	-S-		[2 <i>RS</i> -(2β,3α,12bβ)]-(3'RS)
43	B1	-S-		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β,3α,12bβ)]-(3'RS)
44	B1	-S-		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β,3α,12bβ)]-(3'RS) + [2 <i>RS</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'RS), 60:40 mistura de diastereoisômeros
45	B1			C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,8α,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros
46	B1			C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,8β,12bβ)]-(3'RS), (1:1) mistura de diastereoisômeros

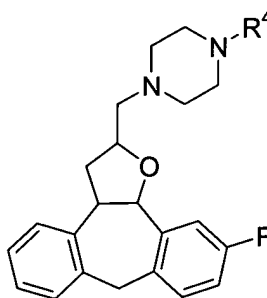
Tabela 2

			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
47	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
48	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1)-(<i>E</i>)-[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
49	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1)-(<i>E</i>)-[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
50	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
51	B10		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
52	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
53	B26		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
54	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
55	B14		C ₂ H ₂ O ₄ (1:2), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i>)-(1:1) mistura de diastereoisômeros

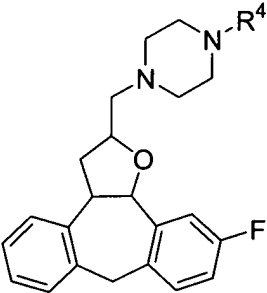
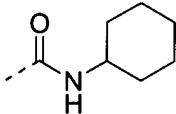
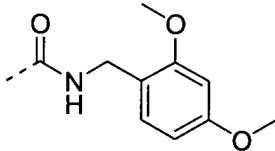
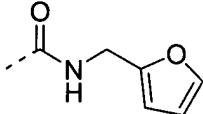
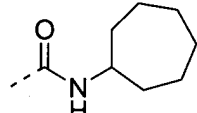
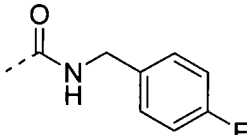
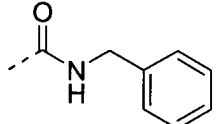
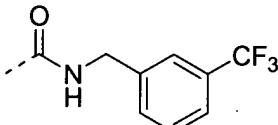
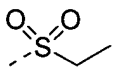
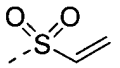
			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
56	B14		C ₂ H ₂ O ₄ (1:2), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
57	B14		C ₂ H ₂ O ₄ (1:2), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
58	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)],
59	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
60	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
61	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
62	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
63	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
64	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
65	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

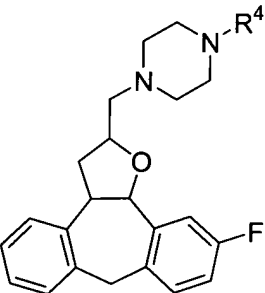
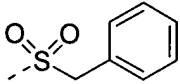
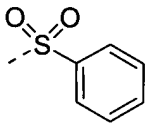
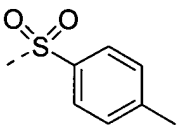
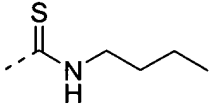
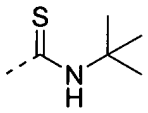
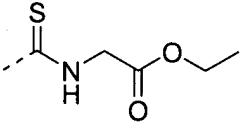
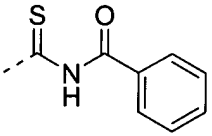
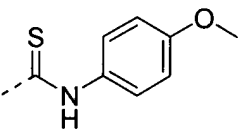
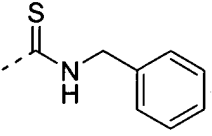
			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
66	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
67	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
68	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
69	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
70	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
71	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
72	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
73	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
74	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

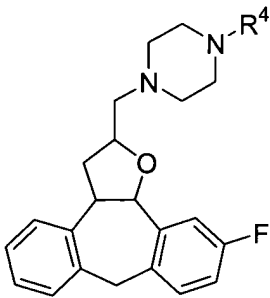
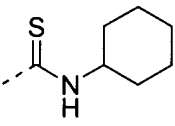
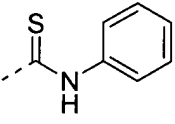
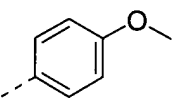
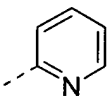
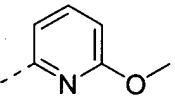
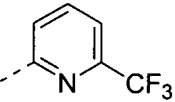
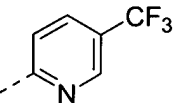
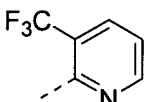
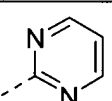
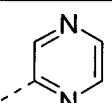
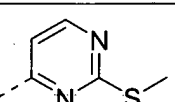
			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
75	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
76	B13		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
77	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
78	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
79	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
80	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i>)-(1:1) mistura de diastereoisômeros
81	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
82	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
83	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
84	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
85	B11		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
86	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
87	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
88	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
89	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
90	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
91	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
92	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
93	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
94	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
95	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
96	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
97	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
98	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
99	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
100	B18		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
101	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
102	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
103	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
104	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]

			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
105	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
106	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
107	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
108	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
109	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
110	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
111	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
112	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]
113	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> - (2α,3α,12bβ)]

			
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁴	Dados físicos
114	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
115	B25		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
116	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
117	B1		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
118	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
119	B10		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
120	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
121	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
122	B10		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
123	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
124	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

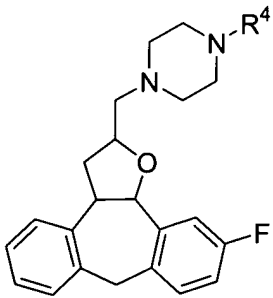
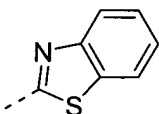
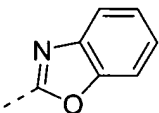
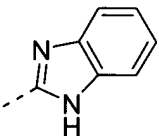
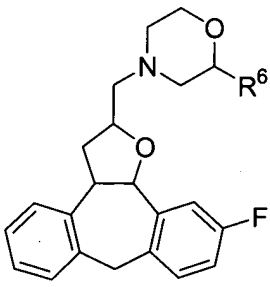
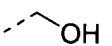
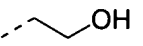
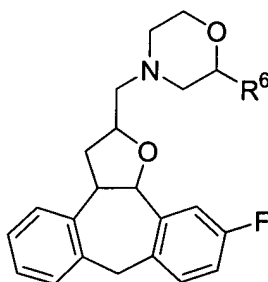
			
Co. N°	Ex. N°	R ⁴	Dados físicos
125	B10		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
126	B10		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
127	B10		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

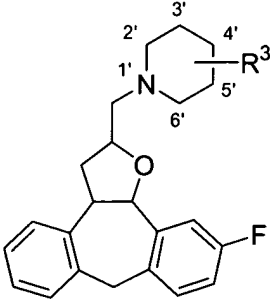
Tabela 3

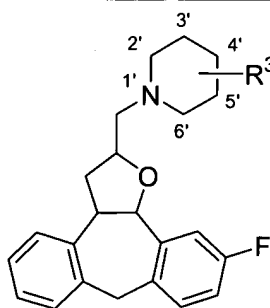
			
Co. N°	Ex. N°	R ⁶	Dados físicos
128	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
129	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
130	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros



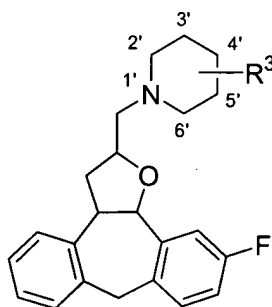
Co. Nº	Ex. Nº	R ⁶	Dados físicos
131	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
132	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
133	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
134	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
135	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
136	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
137	B9		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
138	B16		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros
139	B16		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>), (1:1) mistura de diastereoisômeros

Tabela 4

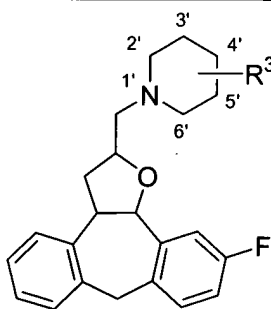
			
Co. Nº	Ex. Nº	R^3	Dados físicos
140	B1	$3' \text{---} \text{OH}$	[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
141	B1	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) ,[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
142	B1	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>S</i> [*])
143	B1	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>R</i> [*])
144	B2	$4' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]
145	B15	$2' \text{---} \text{OH}$	[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(2' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
146	B15	$2' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) ,[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(2' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
147	B15	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
148	B15	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>R</i> [*])
149	B15	$3' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]-(3' <i>S</i> [*])
150	B15	$4' \text{---} \text{OH}$	[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]
151	B15	$4' \text{---} \text{OH}$	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) ,[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12 <i>b</i> β)]



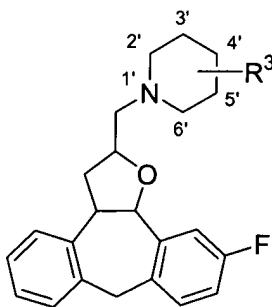
Co. N ^o	Ex. N ^o	R ³	Dados físicos
152	B1		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
153	B3		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
154	B3		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
155	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
156	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
157	B19		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
158	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
159	B15		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
160	B15		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
161	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
162	B7		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
163	B1		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
164	B1		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



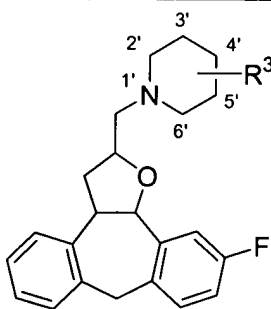
Co. N°	Ex. N°	R^3	Dados físicos
165	B1		$C_2H_2O_4$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
166	B8		$C_2H_2O_4$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
167	B1		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
168	B1		$C_2H_2O_4$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
169	B1		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
170	B1		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
171	B1		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]-(3' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
172	B1		$C_2H_2O_4$ (1:2), [2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
173	B7		[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
174	B7		[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]
175	B7		[2 <i>R</i> -(2 α ,3 α ,12b β)]



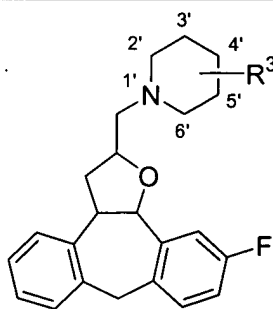
Co. N ^o	Ex. N ^o	R ³	Dados físicos
176	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
177	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
178	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
179	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2'' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
180	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
181	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
182	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
183	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
184	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2'' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros



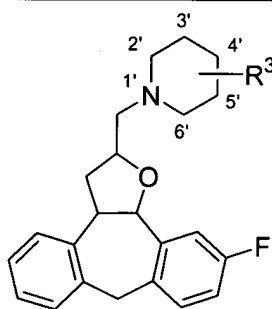
Co. N ^o	Ex. N ^o	R ³	Dados físicos
185	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
186	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
187	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
188	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
189	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
190	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
191	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
192	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
193	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



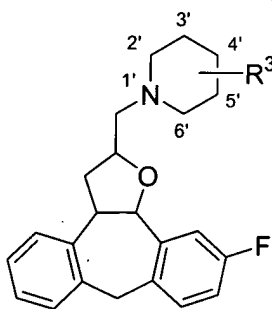
Co. N°	Ex. N°	R ³	Dados físicos
194	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
195	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
196	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
197	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
198	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
199	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
200	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
201	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
202	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



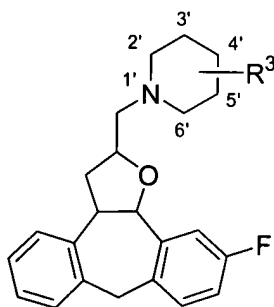
Co. N ^o	Ex. N ^o	R ³	Dados físicos
203	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
204	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α, 3α (E), 12bβ)]
205	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]-(2'' <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
206	B7		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
207	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
208	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
209	B7		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
210	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



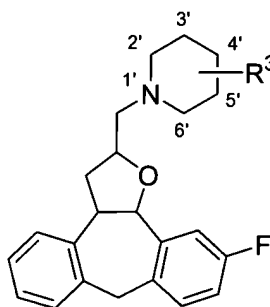
Co. N°	Ex. N°	R^3	Dados físicos
211	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
212	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
213	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
214	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
215	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
216	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
217	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
218	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
219	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
220	B23		$C_2HF_3O_2$ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



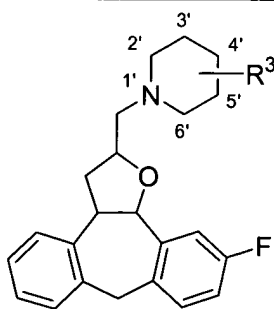
Co. N°	Ex. N°	R ³	Dados físicos
221	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
222	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
223	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
224	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
225	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
226	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
227	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
228	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
229	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



Co. N°	Ex. N°	R ³	Dados físicos
230	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
231	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
232	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
233	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
234	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
235	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
236	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
237	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
238	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



Co. Nº	Ex. Nº	R ³	Dados físicos
239	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
240	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
241	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
242	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
243	B23		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
244	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
245	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
246	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]- <i>tRanS</i> -(1" <i>RS</i> ,2" <i>RS</i>)- (1:1) mistura de diastereoisômeros
247	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]



Co. N ^o	Ex. N ^o	R ³	Dados físicos
248	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
249	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
250	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
251	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
252	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
253	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
254	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
255	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

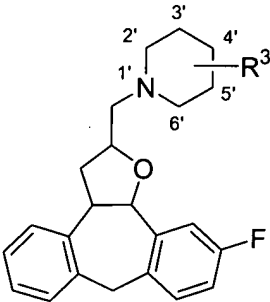
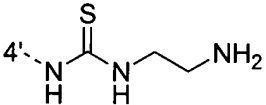
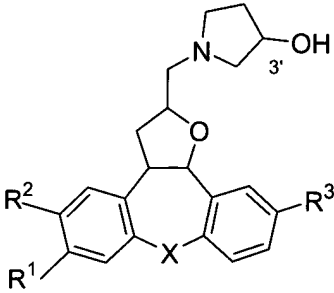
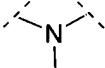
			
Co. N°	Ex. N°	R ³	Dados físicos
256	B24		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]

Tabela 5

						
Co. N°	Ex. N°	X	R ¹	R ²	R ³	Dados físicos
257	B22	-S-	-H	-I	-F	[2 <i>R</i> *-(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>) + [2 <i>R</i> *-(2β, 3α, 12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
258	B22	-S-	-H	-I	-F	[2 <i>RS</i> -(2β, 3α, 12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
259	B22	-S-	-H	-CN	-F	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> *-(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
260	B22	-S-	-H	-CN	-F	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>S</i> *-(2β, 3α, 12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
261	B22	-CH ₂ -	-H	-CN	-F	[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
262	B22	-CH ₂ -	-CN	-H	-F	[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)
263	B1		-H	-H	-H	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β, 3α, 12bβ)]-(3' <i>RS</i>) + [2 <i>RS</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i>)

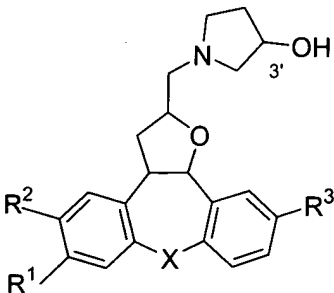
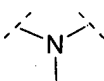
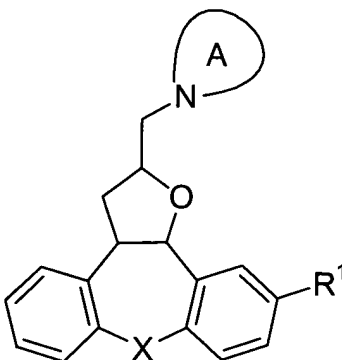
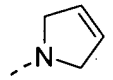
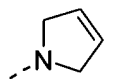
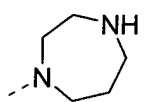
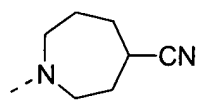
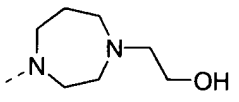
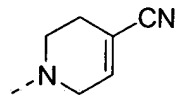
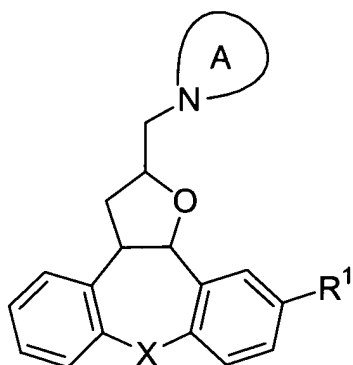
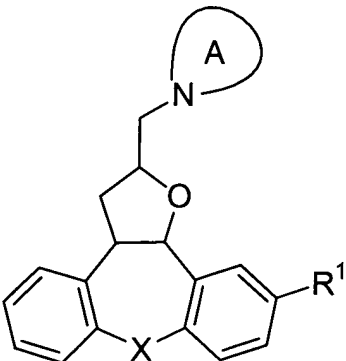
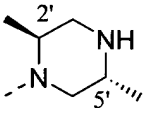
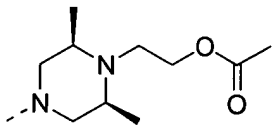
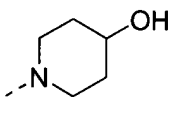
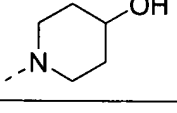
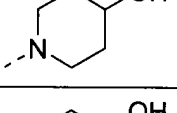
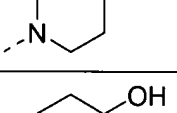
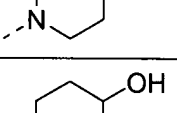
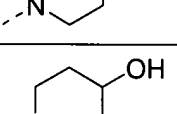
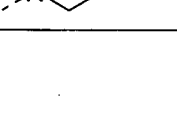
						
Co. Nº	Ex. Nº	X	R ¹	R ²	R ³	Dados físicos
264	B1		-H	-H	-H	C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β, 3α, 12bβ)]-(3' <i>RS</i>)

Tabela 6

					
Co. Nº	Ex. Nº	X	R ¹		Dados físicos
265	B1	-CH ₂ -	-F		[2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]
266	B1	-CH ₂ -	-F		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]
267	B1	-CH ₂ -	-F		C ₂ H ₂ O ₄ (1:2), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]
268	B1	-CH ₂ -	-F		C ₂ H ₂ O ₄ (1:2), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]
269	B10	-CH ₂ -	-F		C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]
270	B1	-CH ₂ -	-F		C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α, 3α, 12bβ)]



Co. Nº	Ex. Nº	X	R¹		Dados físicos
271	B21	-CH₂-	-F		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3' <i>RS</i> ,4' <i>RS</i>)
272	B4	-CH₂-	-F		C₂HF₃O₂ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
273	B1	-CH₂-	-F		C₂H₂O₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
274	B21	-CH₂-	-F		C₂H₂O₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i> ,3a' <i>RS</i> ,7a' <i>RS</i>) mistura de diastereoisômeros
275	B1	-CH₂-	-F		C₂HF₃O₂ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
276	B5	-CH₂-	-F		C₂HF₃O₂ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
277	B6	-CH₂-	-F		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
278	B6	-CH₂-	-F		C₂H₂O₄ (1:1),[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]
279	B21	-CH₂-	-F		[2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(2' <i>RS</i> ,3a' <i>RS</i> ,7a' <i>RS</i>)) mistura de diastereoisômeros

					
Co. Nº	Ex. Nº	X	R¹		Dados físicos
280	B1	-CH₂-	-F		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-[2' <i>RS</i> ,5' <i>RS</i> -(2'β,5'α)]
281	B10	-CH₂-	-F		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>R</i> -(2α,3α,12bβ)]-(3'β,5'β)
282	B1	-O-	-F		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β, 3α, 12bα)]
283	B1	-O-	-F		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2α, 3α, 12bα)]
284	B1	-O-	-Cl		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2β, 3α, 12bα)]
285	B1	-O-	-Cl		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2α, 3α, 12bα)]
286	B1	-O-	-Br		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2α, 3α, 12bα)]
287	B1	-O-	-O-		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2α, 3α, 12bα)]
288	B1	-O-	-O-		C₂H₂O₄ (1:1), [2 <i>RS</i> -(2α, 3αβ, 12bβ)]

C. Dados físico-químicos

Os dados de LCMS mostrados na Tabela 7 foram obtidos pelo método seguinte:

O gradiente de HPLC foi fornecido por um HP 1100 da Agilent com um aquecedor de coluna ajustado a 40°C. O fluxo da coluna foi passado através do detector de arranjo de fotodiodo (PDA) e depois dividido a um detector de Dispersão de Luz (ELSD) e a um espectrômetro de massa de

5 Tempo de Trânsito Waters-Micromass (ToF) com uma fonte de ionização por eletropulverização operada simultaneamente em modo de ionização positivo e negativo.

HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho XDB-C18 (3,5 µm, 4,6 x 30 mm) da Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min. Três

10 fases móveis (fase móvel A: 0,5 g/l de solução de acetato de amônio, fase móvel B: acetonitrila; fase móvel C: metanol) foram utilizadas para conduzir uma condição de gradiente de 80 % de A, 10 % de B, 10 % de C para 50 % de B e 50 % de C em 6,0 min, para 100 % de B a 6,5 min, mantida até 7,0 min e reequilibrada com 80 % de A, 10 % de B e 10 % de C a 7,6 min que foi

15 mantida até 9,0 min. Um volume de injeção de 5 µL foi usado.

Espectros de Massa de Alta Resolução foram adquiridos por varredura de 100 a 750 em 1 s usando um tempo de contato de 1 s. A voltagem da agulha capilar foi de 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C. Nitrogênio foi usado no gás nebulizador. A voltagem do cone foi de 30 V tanto

20 para o modo de ionização positivo quanto negativo. Leucina-encefalina foi a referência usada para a pulverização de bloqueio. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados MassLynx-Openlynx da Waters-Micromass.

Tabela 7

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
1	4,13/4,17	354[M + H ⁺]	-
2	4,08	354[M + H ⁺]	-
3	4,12	354[M + H ⁺]	-
4	5,29/5,24	368[M + H ⁺]	390[M + Na ⁺]
5	4,04	368[M + H ⁺]	390[M + Na ⁺]
6	4,20	382[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
7	5,35	352[M + H ⁺]	-
9	4,88	381[M + H ⁺]	403[M + Na ⁺]
10	3,60	382[M + H ⁺]	380[M – H ⁺]
11	5,71	396[M + H ⁺]	418[M + Na ⁺]
12	5,65	396[M + H ⁺]	-
13	6,03	422[M + H ⁺]	-
14	6,47	450[M + H ⁺]	-
15	6,51	472[M + H ⁺]	-
16	6,41	476[M + H ⁺]	-
17	6,37	494[M + H ⁺]	-
18	6,29	472[M + H ⁺]	-
19	5,87	642[M + H ⁺]	-
20	5,22	439[M + H ⁺]	-
21	6,13	493[M + H ⁺]	515[M + Na ⁺]
22	5,90	487[M + H ⁺]	-
23	5,94	505[M + H ⁺]	527[M + Na ⁺]
24	5,78	501[M + H ⁺]	-
25	6,21	474[M + H ⁺]	-
26	6,30	462[M + H ⁺]	-
27	6,39	462[M + H ⁺]	-
28	6,69	444[M + H ⁺]	-
29	6,25	455[M + H ⁺]	-
30	6,44	488[M + H ⁺]	-
31	6,44	460[M + H ⁺]	-
32	6,18	460[M + H ⁺]	482[M + Na ⁺]
33	6,36	460[M + H ⁺]	-
34	6,43	448[M + H ⁺]	-
35	6,54	448[M + H ⁺]	-
36	6,50	448[M + H ⁺]	-
37	6,76	498[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
38	5,13	382[M + H ⁺]	-
39	4,55/4,59	368[M + H ⁺]	-
40	5,06	380[M + H ⁺]	-
41	5,85	448[M + H ⁺]	470[M + Na ⁺]
43	4,60	372[M + H ⁺]	394[M + Na ⁺]
44	4,59/4,70	372[M + H ⁺]	394[M + Na ⁺]
45	4,43/4,48	368[M + H ⁺]	-
46	4,49	368[M + H ⁺]	-
47	4,32	396[M + H ⁺]	-
48	6,44	469[M + H ⁺]	-
49	6,77	483[M + H ⁺]	-
50	7,25	539[M + H ⁺]	-
52	5,96	503[M + H ⁺]	-
54	6,29	491[M + H ⁺]	-
55	5,64	507[M + H ⁺]	-
56	6,32	538[M + H ⁺]	-
58	6,36	449[M + H ⁺]	-
59	6,23	449[M + H ⁺]	-
60	5,97	433[M + H ⁺]	-
61	5,90	433[M + H ⁺]	-
62	6,74	543[M + H ⁺]	-
63	6,49	554[M + H ⁺]	-
64	6,47	483[M + H ⁺]	-
65	6,69	545[M + H ⁺]	-
66	4,67	433[M + H ⁺]	-
67	5,58	509[M + H ⁺]	507[M - H ⁺]
68	6,69	572[M + H ⁺]	-
69	7,13	449[M + H ⁺]	-
70	6,22	468[M + H ⁺]	-
72	6,41	501[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
73	6,41	488[M + H ⁺]	-
74	6,96	493[M + H ⁺]	-
75	6,77	493[M + H ⁺]	-
76	6,76	535[M + H ⁺]	-
77	5,26	425[M + H ⁺]	-
78	5,64	421[M + H ⁺]	-
79	6,16	449[M + H ⁺]	-
80	5,41	451[M + H ⁺]	473[M + Na ⁺]
81	5,89	463[M + H ⁺]	-
82	5,94	457[M + H ⁺]	-
83	6,30	473[M + H ⁺]	-
84	6,16	437[M + H ⁺]	-
85	6,33	487[M + H ⁺]	-
86	5,29	424[M + H ⁺]	446[M + Na ⁺]
87	4,59	470[M + H ⁺]	-
88	4,62	438[M + H ⁺]	-
89	5,81	452[M + H ⁺]	474[M + Na ⁺]
90	5,35	466[M + H ⁺]	-
91	4,29	484[M + H ⁺]	-
92	5,33	482[M + H ⁺]	504[M + Na ⁺]
93	5,42	514[M + H ⁺]	-
94	4,34	436[M + H ⁺]	-
95	6,04	478[M + H ⁺]	500[M + Na ⁺]
96	5,05	546[M + H ⁺]	-
97	4,60	476[M + H ⁺]	-
98	5,84	506[M + H ⁺]	-
99	5,00	504[M + H ⁺]	-
100	5,81	472[M + H ⁺]	494[M + Na ⁺]
101	5,40	554[M + H ⁺]	-
102	5,43	431[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
103	5,62	445[M + H ⁺]	-
104	5,68	443[M + H ⁺]	-
105	6,07	507[M + H ⁺]	-
106	6,15	493[M + H ⁺]	-
107	6,30	507[M + H ⁺]	-
108	6,11	468[M + H ⁺]	-
109	6,18	468[M + H ⁺]	-
110	5,73	498[M + H ⁺]	-
111	6,00	516[M + H ⁺]	-
112	5,89	518[M + H ⁺]	-
113	6,10	502[M + H ⁺]	-
114	6,28	494[M + H ⁺]	-
115	5,97	488[M + H ⁺]	-
116	6,45	459[M + H ⁺]	-
117	6,13	430[M + H ⁺]	-
118	6,55	460[M + H ⁺]	-
119	6,53	498[M + H ⁺]	-
120	6,59	498[M + H ⁺]	-
121	6,59	498[M + H ⁺]	-
122	6,11	431[M + H ⁺]	-
123	5,93	431[M + H ⁺]	-
124	6,26	477[M + H ⁺]	-
125	6,51	486[M + H ⁺]	-
126	6,43	470[M + H ⁺]	-
127	5,64	469[M + H ⁺]	-
128	5,02	384[M + H ⁺]	-
129	5,28	398[M + H ⁺]	420[M + Na ⁺]
130	5,98	412[M + H ⁺]	-
131	6,65	474[M + H ⁺]	496[M + Na ⁺]
132	4,85	425[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
133	4,75	455[M + H ⁺]	477[M + Na ⁺]
134	3,96	412[M + H ⁺]	410[M - H ⁺]
135	6,09	440[M + H ⁺]	462[M + Na ⁺]
136	5,23	439[M + H ⁺]	-
137	5,45	435[M + H ⁺]	-
139	5,73	517[M + H ⁺]	539[M + Na ⁺]
140	4,77/4,83	368[M + H ⁺]	-
142	4,91	368[M + H ⁺]	-
143	4,96	368[M + H ⁺]	-
144	4,49	368[M + H ⁺]	-
146	4,59	382[M + H ⁺]	-
147	3,71	382[M + H ⁺]	-
148	4,66	382[M + H ⁺]	-
149	4,68	382[M + H ⁺]	-
151	4,21	382[M + H ⁺]	-
152	4,93	396[M + H ⁺]	-
154	4,29	396[M + H ⁺]	-
155	4,83	410[M + H ⁺]	-
157	3,56	396[M + H ⁺]	-
160	6,36	424[M + H ⁺]	-
162	6,03	424[M + H ⁺]	-
164	5,16	438[M + H ⁺]	-
165	6,43	-	-
166	5,79	410[M + H ⁺]	-
167	5,91	377[M + H ⁺]	-
168	5,49	391[M + H ⁺]	-
169	5,71	405[M + H ⁺]	-
170	5,42	405[M + H ⁺]	-
171	4,86/4,96	420[M + H ⁺]	-
172	4,70	435[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
173	5,59	451[M + H ⁺]	473[M + Na ⁺]
174	4,76	448[M + H ⁺]	-
175	4,59	453[M + H ⁺]	-
176	5,43	483[M + H ⁺]	-
177	5,49	449[M + H ⁺]	-
178	7,05	535[M + H ⁺]	-
179	4,20	469[M + H ⁺]	-
180	4,69	503[M + H ⁺]	-
181	4,79	508[M + H ⁺]	506[M - H ⁺]
182	6,00	553[M + H ⁺]	551[M - H ⁺]
183	5,81	517[M + H ⁺]	-
184	6,09	591[M + H ⁺]	-
185	6,11	513[M + H ⁺]	511[M - H ⁺]
186	5,74	575[M + H ⁺]	-
187	5,03	435[M + H ⁺]	433[M - H ⁺]
188	5,70	477[M + H ⁺]	-
189	5,61	489[M + H ⁺]	-
190	5,99	523[M + H ⁺]	521[M - H ⁺]
191	5,63	515[M + H ⁺]	513[M - H ⁺]
192	5,18	522[M + H ⁺]	-
193	6,08	491[M + H ⁺]	-
194	5,30	475[M + H ⁺]	-
195	5,52	491[M + H ⁺]	-
196	6,06	611[M + H ⁺]	-
197	5,02	486[M + H ⁺]	-
198	6,36	589[M + H ⁺]	-
199	5,12	508[M + H ⁺]	-
200	5,09	435[M + H ⁺]	-
201	5,39	447[M + H ⁺]	-
202	6,24	574[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
203	6,10	570[M + H ⁺]	-
204	6,05	580[M + H ⁺]	-
205	5,94	535[M + H ⁺]	-
206	6,01	564[M + H ⁺]	-
207	6,36	537[M + H ⁺]	-
208	6,01	564[M + H ⁺]	-
209	6,16	581[M + H ⁺]	-
210	5,23	425[M + H ⁺]	-
211	5,51	439[M + H ⁺]	-
212	5,82	453[M + H ⁺]	-
213	6,09	467[M + H ⁺]	-
214	5,76	453[M + H ⁺]	-
215	6,27	481[M + H ⁺]	-
216	5,26	469[M + H ⁺]	-
217	5,40	449[M + H ⁺]	-
218	6,23	535[M + H ⁺]	-
219	5,84	517[M + H ⁺]	-
220	5,11	435[M + H ⁺]	-
221	5,56	474[M + H ⁺]	-
222	6,01	486[M + H ⁺]	584[M - H ⁺]
223	6,05	527[M + H ⁺]	-
224	4,77	520[M + H ⁺]	-
225	5,80	485[M + H ⁺]	-
226	5,72	549[M + H ⁺]	-
227	5,68	505[M + H ⁺]	-
228	5,93	539[M + H ⁺]	537[M - H ⁺]
229	6,34	539[M + H ⁺]	-
230	6,04	539[M + H ⁺]	537[M - H ⁺]
231	5,71	489[M + H ⁺]	-
232	5,67	489[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
233	6,10	539[M + H ⁺]	537[M - H ⁺]
234	6,04	561[M + H ⁺]	-
235	5,64	561[M + H ⁺]	-
236	5,55	496[M + H ⁺]	-
237	6,28	547[M + H ⁺]	-
238	6,06	526[M + H ⁺]	-
239	5,90	519[M + H ⁺]	-
240	5,53	491[M + H ⁺]	-
241	5,85	517[M + H ⁺]	-
242	5,00	496[M + H ⁺]	-
243	4,83	438[M + H ⁺]	-
244	5,08	452[M + H ⁺]	-
245	6,25	522[M + H ⁺]	-
246	5,80	526[M + H ⁺]	-
247	5,57	486[M + H ⁺]	-
248	5,56	511[M + H ⁺]	509[M - H ⁺]
249	6,64	554[M + H ⁺]	552[M - H ⁺]
250	6,25	578[M + H ⁺]	576[M - H ⁺]
251	5,09	560[M + H ⁺]	558[M - H ⁺]
252	5,38	484[M + H ⁺]	482[M - H ⁺]
253	5,34	539[M + H ⁺]	537[M - H ⁺]
254	5,43	503[M + H ⁺]	501[M - H ⁺]
255	5,73	592[M + H ⁺]	590[M - H ⁺]
256	4,63	-	467[M - H ⁺]
259	4,35/4,50	397[M + H ⁺]	-
260	4,39/4,49	397[M + H ⁺]	-
263	4,04/4,17	351[M + H ⁺]	373[M + Na ⁺]
264	4,20	351[M + H ⁺]	373[M + Na ⁺]
265	5,22	336[M + H ⁺]	-
267	4,50	367[M + H ⁺]	-

Co. Nº	Tempo de retenção (min)	Massa de pico precursora (ES ⁺)	Fragmento/Aduto Principal (ES ⁺)
268	5,89	391[M + H ⁺]	-
269	4,54	411[M + H ⁺]	-
270	5,78	375[M + H ⁺]	-
272	4,72	412[M + H ⁺]	-
273	6,42	470[M + H ⁺]	-
274	4,77/5,07	424[M + H ⁺]	-
275	6,47	400[M + H ⁺]	-
276	6,15	460[M + H ⁺]	-
278	5,54	410[M + H ⁺]	-
280	4,61	381[M + H ⁺]	-
281	6,01	467[M + H ⁺]	-
282	4,00	370[M + H ⁺]	-
284	4,33	386[M + H ⁺]	-
285	4,19	386[M + H ⁺]	-
286	4,53	429[M + H ⁺]	-
287	3,98	382[M + H ⁺]	-
288	3,88	382[M + H ⁺]	-

D. Dados farmacológicos

Exemplo D.1: Afinidade de ligação *in vitro* por receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}

A interação dos compostos da Fórmula (I) com receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} foi avaliada em experimentos de ligação de radioligante *in vitro*. Em geral, uma concentração baixa de um radioligante com um afinidade de ligação alta pelo receptor é incubada com uma amostra de uma preparação de tecido enriquecida em um receptor particular (1 a 5 mg de tecido) em um meio tamponado (0,2 a 5 ml). Durante a incubação, os radioligantes ligam-se ao receptor. Quando o equilíbrio de ligação é atingido, a radioatividade ligada ao receptor é separada da radioatividade não ligada, e a atividade ligada ao receptor é contada. A interação dos compostos de teste com os receptores é avaliada em experimentos de ligação de competição. Várias concentrações do composto de teste são adicionadas à mistura de incuba-

ção contendo a preparação de tecido e o radioligante. A ligação do radioligante será inibida pelo teste composto em proporção à sua afinidade de ligação e sua concentração. As afinidades dos compostos pelos receptores de 5-HT₂ foram medidas por meio de estudos de ligação de radioligante conduzidos com: (a) receptor de 5-HT_{2A} clonado humano, expressado em células L929 usando [¹²⁵I]R91150 como radioligante e (b) receptor de 5-HT_{2C} clonado humano, expressado em células CHO usando [³H]mesulergina como o radioligante.

Exemplo D.2: Afinidade de ligação *in vitro* por receptor de D2_L humano

10 Membranas congeladas de células CHO transfectadas com receptor de Dopamina D2_L humano foram descongeladas, brevemente homogeneizadas usando um homogeneizador Ultra-Turrax T25 e diluídas em tampão de ensaio Tris-HCl contendo NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1, e 5 mM respectivamente, ajustado ao pH 7,7 com HCl) a uma concentração

15 de proteína apropriada otimizada para a ligação específica e não-específica. Radioligante [³H]Spiperone (NEN, atividade específica ~70 Ci/mmol) foi diluído em tampão de ensaio em uma concentração de 2 nmols/L. O radioligante preparado (50 µl), junto com 50 µl do controle de DMSO a 10 %, Butaclamol (10⁻⁶ mol/l de concentração final), ou composto de interesse, depois foi incubado (30 min, 37°C) com 400 µl da solução de membrana preparada. A atividade ligada à membrana foi filtrada através de uma colheitadeira Packard Filtermate em GF/B Unifilterplates e lavada com tampão de Tris-HCl gelado (50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Os filtros foram deixados secar antes de adicionar fluido de cintilação e contar em um contador de cintilação Topcount. As

20

25 porcentagens de curvas de ligação de competição e ligadas específicas foram calculadas usando o software S-Plus (Insightful).

Exemplo D.3: Determinação *in vitro* da inibição da recaptação de NET

Córtex do cérebro do rato foi coletado e homogeneizado usando um Ultra-Turrax T25 e um homogeneizador Dual em tampão de homogeneização gelado contendo Tris, NaCl e KCl (50 mM, 120 mM e 5 mM, respectivamente, pH 7,4) antes da diluição a uma concentração de proteína apropriada otimizada para a ligação específica e não-específica. A ligação foi reali-

30

zada com o radioligante [^3H]Nixosetine (NEN, NET-1084, atividade específico ~70 Ci/mmol) diluído em tampão de ensaio gelado contendo Tris, NaCl e KCl (50 mM, 300 mM e 5 mM, respectivamente, pH 7,4). em uma concentração de 20 nmols/L. O radioligante preparado (50 μl) depois foi incubado (60 min, 25°C) com preparações de membrana pré-diluídas a uma concentração de proteína apropriada (400 μl), e com 50 μl do controle de DMSO a 10 %, Mazindol (10^{-6} mol/L de concentração final), ou composto de interesse. A atividade ligada à membrana foi detectada por filtração através de uma co-lheitadeira Packard Filtermate em GF/B Unifilterplates, lavada com tampão de Tris-HCl gelado, contendo NaCl e KCl (50 mM, 120 mM e 4 mM; pH 7,4; 6 x 0,5 ml). Os filtros foram deixados secar durante 24 h antes de adicionar o fluido de cintilação. Fluido de cintilação foi deixado saturar filtros durante 24 h antes da contagem em um contador de cintilação Topcount. As porcentagens de curvas de ligação de competição e ligadas específicas foram calculadas usando o software S-Plus (Insightful).

Os resultados são dados na Tabela 8 abaixo em termos de valores de pIC_{50} para os compostos respectivos.

Tabela 8

Co. N ^o	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
52	8,92	8,54	8,47	6,31
151	8,87	8,91	9,04	< 5
154	8,87	8,79	9,04	< 5
155	8,83	8,54	8,82	5,73
170	8,82	8,58	8,74	5,37
231	8,73	7,97	n.d.	5,07
19	8,69	8,80	9,46	5,16
248	8,68	8,21	n.d.	5,42
166	8,68	> 9	9,06	5,14
272	8,67	9,13	8,91	6,14
278	8,64	8,01	8,79	< 5
149	8,61	9,10	9,08	< 5,52

Co. N ^o	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
54	8,61	8,09	8,12	5,66
168	8,55	8,03	8,41	< 5
164	8,54	8,12	8,63	5,26
39	8,51	9,29	9,20	5,71
247	8,48	8,57	9,06	5,45
219	8,47	8,40	n.d.	< 5
224	8,47	7,89	n.d.	< 5
13	8,46	8,95	9,04	5,30
20	8,44	8,85	9,08	5,98
162	8,44	8,99	8,95	< 5
26	8,44	8,25	8,29	< 5
14	8,41	8,48	8,38	5,91
27	8,41	8,37	8,06	5,30
242	8,40	8,39	8,92	5,54
6	8,39	8,77	8,84	6,30
105	8,39	7,51	8,33	< 5
220	8,37	8,67	n.d.	5,27
24	8,37	8,84	8,74	5,57
41	8,37	8,64	8,74	5,15
40	8,35	9,56	8,91	< 5
148	8,35	8,71	8,87	< 5
244	8,34	8,37	n.d.	5,05
197	8,34	9,00	9,38	5,07
240	8,34	8,24	8,50	< 5
144	8,32	9,16	9,17	< 5
147	8,32	8,90	8,96	< 5
232	8,32	8,01	8,60	5,39
217	8,31	8,39	n.d.	5,05
194	8,30	8,84	9,33	5,04
22	8,30	8,43	8,51	5,60

Co. N ^o	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
16	8,29	8,55	8,25	5,70
227	8,28	7,95	8,63	5,04
226	8,27	8,18	8,70	4,98
195	8,26	8,79	9,09	5,11
241	8,26	8,19	8,29	5,11
23	8,25	8,42	8,53	5,42
35	8,24	8,68	7,81	5,26
211	8,23	8,24	n.d.	< 5
212	8,22	8,13	n.d.	5,15
25	8,22	8,33	8,80	5,66
230	8,22	7,90	8,53	5,24
225	8,22	7,95	8,51	5,28
17	8,22	8,33	8,24	5,76
12	8,20	8,69	8,93	6,12
60	8,20	7,60	8,11	5,81
243	8,17	8,49	n.d.	< 5
236	8,17	8,02	8,82	< 5
59	8,16	7,31	7,83	5,90
214	8,15	8,20	n.d.	5,61
186	8,15	8,63	8,62	5,45
21	8,14	8,54	8,72	5,84
69	8,14	7,10	7,38	< 5
1	8,13	9,43	9,16	6,32
32	8,13	9,04	8,66	5,13
15	8,13	8,20	8,10	5,68
58	8,13	7,59	7,96	6,01
28	8,12	8,75	7,73	< 5
221	8,11	7,96	8,77	5,14
189	8,11	8,93	> 8	< 5
210	8,10	8,38	n.d.	5,13

Co. Nº	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
33	8,10	8,70	8,21	5,31
55	8,09	8,50	8,57	5,74
61	8,09	7,66	8,03	5,88
67	8,07	8,37	8,50	5,31
5	8,07	9,69	> 8	5,39
213	8,06	7,81	n.d.	5,36
234	8,06	7,66	n.d.	5,14
167	8,05	7,83	8,20	6,07
96	8,05	8,17	7,79	< 5
228	8,04	7,68	n.d.	5,10
9	8,04	8,02	8,04	5,34
275	8,03	8,66	8,52	5,49
48	8,02	7,49	7,51	5,68
3	8,01	9,57	n.d.	5,45
176	8,01	8,62	8,78	5,11
11	8,01	9,15	8,69	5,08
188	8,01	8,56	> 8	< 5
47	8,00	7,46	8,19	< 5
34	8,00	9,37	8,14	5,21
44	8,00	8,03	> 8	6,55
218	7,99	8,24	n.d.	5,25
216	7,99	8,21	n.d.	< 5
18	7,99	8,44	8,22	5,75
251	7,97	8,07	n.d.	5,44
102	7,97	7,90	8,33	< 5
192	7,95	8,42	> 8	5,13
252	7,94	8,18	n.d.	5,49
99	7,94	8,09	8,50	< 5
246	7,93	8,24	8,89	5,87
93	7,93	8,30	8,59	5,38

Co. Nº	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
191	7,93	8,46	> 8	5,04
177	7,93	8,35	> 8	5,01
268	7,92	8,24	8,52	< 5
254	7,91	7,70	n.d.	5,46
137	7,91	8,22	8,80	5,19
143	7,90	8,74	8,87	< 5
205	7,90	8,35	> 8	5,07
173	7,88	8,24	9,14	5,19
85	7,88	7,20	7,18	< 5
31	7,87	8,49	8,01	5,39
2	7,86	9,58	n.d.	6,34
169	7,86	8,54	8,50	5,79
66	7,86	7,43	8,13	5,36
196	7,85	8,30	8,44	5,56
142	7,84	8,50	9,24	5,62
160	7,84	8,54	8,30	< 5
29	7,84	8,47	8,14	5,07
229	7,83	7,62	n.d.	< 5
233	7,83	7,51	n.d.	5,28
269	7,83	8,14	8,25	5,15
222	7,82	7,71	n.d.	< 5
174	7,82	8,66	8,79	< 5
97	7,82	7,95	8,79	< 5
193	7,81	8,58	8,85	5,28
117	7,81	8,60	8,83	5,34
185	7,81	7,97	8,44	< 5
64	7,81	7,54	7,58	5,57
200	7,81	8,09	> 8	< 5
215	7,80	7,70	n.d.	5,13
274	7,79	9,04	n.d.	< 5

Co. Nº	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
30	7,79	8,24	7,98	< 5
4	7,79	8,68	> 8	5,23
141	7,78	8,94	8,99	5,32
203	7,78	8,51	8,44	5,35
276	7,77	8,94	8,99	< 5
152	7,77	8,38	8,73	5,42
46	7,76	8,96	n.d.	5,62
101	7,76	7,92	8,24	5,05
223	7,75	7,63	n.d.	5,07
187	7,74	8,94	9,37	< 5
175	7,74	8,76	9,12	< 5
281	7,74	7,87	8,39	< 5
235	7,73	7,87	n.d.	5,04
128	7,73	7,93	8,36	5,58
57	7,73	7,75	8,14	< 5
73	7,73	7,33	7,69	5,44
131	7,71	7,51	n.d.	5,62
82	7,71	8,49	8,67	< 5
273	7,71	8,24	8,48	< 5
103	7,71	7,30	8,11	< 5
255	7,69	7,69	n.d.	5,25
112	7,69	7,66	8,48	6,03
70	7,69	7,80	8,14	6,15
238	7,67	8,25	n.d.	5,11
36	7,66	8,33	7,91	5,39
130	7,66	8,27	> 8	5,45
127	7,65	8,38	9,60	5,42
88	7,64	8,26	9,42	5,19
208	7,64	8,10	8,39	< 5
245	7,63	7,64	n.d.	5,40

Co. N ^o	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
122	7,63	8,82	8,84	5,18
202	7,62	8,09	8,46	5,79
136	7,61	8,48	8,80	7,15
253	7,61	7,99	8,68	5,82
260	7,61	8,51	8,65	6,04
184	7,60	8,24	8,85	5,41
198	7,60	7,79	8,09	5,12
87	7,59	8,51	8,90	5,23
207	7,59	8,17	8,26	5,21
84	7,59	7,60	8,09	< 5
183	7,59	8,94	> 8	< 5
118	7,58	8,12	8,31	5,55
56	7,58	7,99	8,22	5,25
72	7,57	7,22	7,51	5,93
111	7,56	8,01	8,41	5,51
108	7,53	7,79	8,34	5,49
129	7,53	8,12	> 8	6,38
90	7,51	7,70	8,79	5,35
104	7,51	7,55	8,08	< 5
74	7,51	6,79	6,90	5,50
182	7,50	8,08	8,37	5,16
209	7,50	7,92	8,33	5,28
286	7,50	7,81	8,33	< 5
285	7,49	7,76	8,56	< 5
135	7,49	7,78	7,95	5,61
37	7,49	8,10	7,65	< 5
49	7,48	6,92	7,47	5,59
77	7,47	7,88	8,51	5,44
94	7,45	8,66	9,41	4,97
81	7,45	8,30	9,14	< 5

Co. N°	D ₂ L	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
199	7,45	8,92	8,19	< 5
78	7,44	8,05	8,65	< 5
110	7,44	7,32	8,21	5,24
250	7,43	7,69	n.d.	5,41
91	7,43	7,83	8,94	5,39
180	7,43	8,41	8,61	< 5
116	7,43	7,70	8,01	5,14
266	7,42	8,42	8,09	6,61
83	7,42	7,14	7,81	< 5
179	7,42	8,42	> 8	< 5
89	7,41	8,18	8,55	< 5
165	7,41	7,56	7,97	5,44
206	7,39	8,03	8,61	5,77
123	7,39	8,14	8,56	5,55
201	7,38	7,98	9,21	< 5
134	7,38	8,86	> 8	7,37
98	7,37	7,71	8,47	5,02
92	7,36	7,81	8,59	< 5
172	7,36	7,80	7,82	5,17
256	7,35	7,35	n.d.	5,19
80	7,35	7,78	8,97	5,43
79	7,35	7,29	8,32	< 5
106	7,35	7,21	7,78	5,02
114	7,34	7,68	8,21	5,96
124	7,32	7,51	8,05	5,64
190	7,32	8,56	> 8	< 5
239	7,31	7,64	n.d.	< 5
100	7,30	8,43	8,61	< 5
113	7,30	7,62	7,96	5,62
178	7,30	8,03	> 8	< 5

Co. N ^o	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
86	7,26	8,52	9,08	5,15
139	7,25	7,61	n.d.	< 5
181	7,24	8,12	8,32	< 5
43	7,24	8,89	> 8	5,77
237	7,23	7,42	n.d.	5,10
75	7,20	7,01	7,76	5,79
204	7,18	7,98	8,50	5,46
76	7,17	6,99	7,18	6,07
95	7,16	8,12	8,76	5,02
50	7,15	6,98	7,46	5,67
284	7,14	7,38	7,98	< 5
63	7,13	7,30	7,56	6,25
62	7,12	6,97	7,32	5,46
121	7,11	7,11	7,88	5,45
146	7,09	7,94	7,78	< 5
107	7,09	6,48	7,08	< 5
249	7,07	7,35	n.d.	5,22
68	7,04	6,93	7,17	5,62
65	6,97	6,83	7,15	5,75
115	6,95	7,65	8,13	6,31
157	6,88	8,14	7,91	< 5
109	6,88	7,41	7,84	6,58
7	6,85	8,53	> 8	5,79
267	6,81	7,65	7,84	5,10
119	6,80	7,29	7,99	5,39
262	6,76	7,65	7,60	5,16
283	6,70	n.d.	n.d.	n.d.
126	6,67	7,10	8,05	5,01
270	6,67	7,45	7,18	5,78
38	6,65	7,81	7,87	5,29

Co. Nº	D _{2L}	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	NET
259	6,59	7,64	n.d.	5,38
125	6,59	7,11	7,76	< 5
171	6,55	7,74	7,55	5,85
45	6,46	8,66	n.d.	7,33
158	6,45	7,48	7,63	< 5
133	6,45	7,46	7,31	6,03
120	6,44	7,06	7,45	< 5
132	6,41	7,48	7,48	5,24
10	6,36	7,87	7,76	< 5
263	6,26	7,88	6,60	5,54
287	6,17	6,54	7,62	< 5
282	6,10	6,93	7,00	< 5
288	6,08	6,71	7,18	< 5
264	5,65	7,72	6,78	5,38
280	5,40	6,53	6,53	< 5

n.d. = não determinado.

E. Exemplos de Composição

"Ingrediente ativo" (A.I.) como usado por todos estes exemplos refere-se a um composto da Fórmula (I), um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste.

Exemplo E.1: SOLUÇÃO ORAL

4-hidroxibenzoato de metila (9 g) e 4-hidroxibenzoato de propila (1 g) foram dissolvidos em água purificada por ebulição (4 l). Em 3 l desta solução foram dissolvidos primeiro ácido 2,3-di-hidroxibutanodioico (10 g) e depois A.I (20 g). A última solução foi combinada com a parte remanescente da primeira solução e solução de 1,2,3-propanotriol (12 l) e sorbitol 70 % (3 l) foram adicionados à esta. Sacarina sódica (40 g) foi dissolvida em água (500 ml) e essência de framboesa (2 ml) e groselha (2 ml) foram adicionadas. A última solução foi combinada com a primeira, água foi adicionada q.s. para um volume de 20 l fornecendo uma solução oral compreendendo 5 mg do

ingrediente ativo por colher de chá (5 ml). A solução resultante foi enchida em recipientes adequados.

Exemplo E.2: COMPRIMIDOS REVESTIDOS COM PELÍCULA

Preparação do núcleo do comprimido

- 5 Uma mistura de A.I. (100 g), lactose (570 g) e amido (200 g) foi misturada bem e depois umedecida com uma solução de dodecil sulfato de sódio (5 g) e polivinilpirrolidona (10 g) em água (200 ml). A mistura em pó úmida foi peneirada, seca e peneirada novamente. Depois foi adicionado celulose microcristalina (100 g) e óleo vegetal hidrogenado (15 g). O total foi
- 10 misturado bem e prensado em comprimidos, fornecendo 10.000 comprimidos, cada contendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

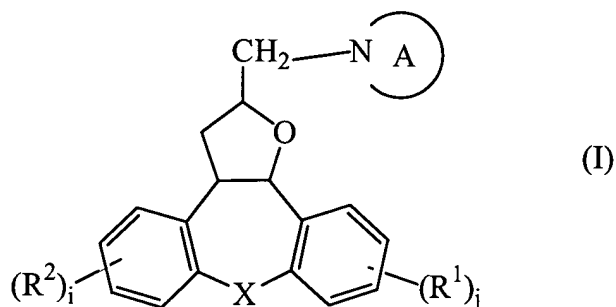
- A uma solução de metil celulose (10 g) em etanol desnaturado (75 ml) foi adicionada uma solução de etil celulose (5 g) em diclorometano
- 15 (150 ml). Depois foram adicionados diclorometano (75 ml) e 1,2,3-propanotriol (2.5 ml). Polietileno glicol (10 g) foi fundido e dissolvido em diclorometano (75 ml). A última solução foi adicionada à primeira e depois foram adicionados octadecanoato de magnésio (2,5 g), polivinilpirrolidona (5 g) e suspensão colorida concentrada (30 ml) e o total foi homogeneizado. Os nú-
- 20 cleos do comprimido foram revestidos com a mistura assim obtida em um mecanismo de revestimento.

Exemplo E.3: SOLUÇÃO INJETÁVEL

- 4-hidroxibenzoato de metila (1,8 g) e 4-hidroxibenzoato de propila (0,2 g) foram dissolvidos em água fervente (500 ml) para injeção. Depois
- 25 de esfriar até cerca de 50° C foram adicionados enquanto agitando ácido láctico (4 g), propileno glicol (0,05 g) e A.I. (4 g). A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e suplementada com água para injeção q.s. ad 1000 ml, fornecendo uma solução compreendendo 4 mg/ml de A.I.. A solução foi esterilizada por filtração e enchida em recipientes estéreis.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



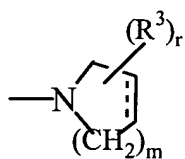
um sal de adição de ácido ou base farmaceuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste, em que:

i, j são números inteiros, cada um selecionado independentemente de zero, 1, 2, 3 e 4;

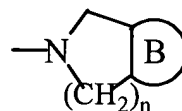
cada R^1 e R^2

é independentemente selecionado do grupo de halo; ciano; hidróxi; carboxila; nitro; amino; mono- ou di(alquil)amino; mono- ou di(alquil-carbonil)amino; aminossulfonila; mono- ou di(alquil)aminossulfonila; alquila; alquenila; alquilóxi; alquilcarbonila e alquiloxicarbonila;

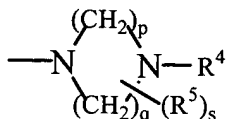
A representa um radical selecionado da Fórmula (a), (b), (c) e (d):



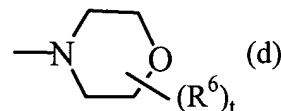
(a)



(b)



(c)



(d)

15 em que:

m é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3;

n é um número inteiro igual a 2 ou 3;

p é um número inteiro igual a 1, 2, 3 ou 4;

q é um número inteiro igual a 1 ou 2;

r é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3;

s é um número inteiro igual a zero, 1 ou 2;

t é um número inteiro igual a 1 ou 2;

a linha pontilhada na Fórmula (a) representa uma ligação quando m é 1, 2
5 ou 3; e a linha pontilhada é ausente quando m é zero;

o anel B representa um anel de benzeno fundido; ou um anel monocíclico de cinco ou seis membros fundido contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre; em que cada anel B é opcionalmente substituído com alquila ou alquilóxi;

10 R^3 é selecionado do grupo de hidróxi; carboxila, ciano; oxo; alquila; alquiloxialquila; ariloxialquila; alquilcarboniloxialquila; alquiloxicarboniloxialquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloxialquila; mono- ou di(aril)aminocarboniloxialquila; mono- ou di(arilalquil)aminocarboniloxialquila; alquiloxicarbonilalquila; ariloxicarbonilalquila; alquiloxicarbonilmetilideno; alquenila;
15 arila; Het; alquilóxi; arilóxi; alquilcarbonilóxi; arilcarbonilóxi; arilalquilcarbonilóxi; Het-carbonilóxi; alquilcarbonila; Het-carbonila; aril-Het-carbonila; arilalquenil-Het-carbonila; alquiloxicarbonila; ariloxicarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloxialquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; (mono- ou di(alquil)aminoalquil)(alquil)aminocarbonila; (aril)(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquenil)aminocarbonila; (alquil)(alquenil)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(Het)aminocarbonila; mono- ou di(alquil)amino; mono- ou di(alquilcarbonil)amino; mono- ou di(alquiloxicarbonil)amino; mono- ou di(alquiloxialquiloxicarbonil)amino; mono- ou di(ariloxialquilcarbonil)amino; mono- ou di(ariltioalquilcarbonil)amino; mono- ou di(arilalquilcarbonil)amino; mono- ou di(Het-alquilcarbonil)amino; mono- ou di(alquiniloxicarbonil)amino; mono- ou di(arilcarbonil)amino; mono- ou di(arilarilcarbonil)amino; mono- ou di(Het-carbonil)amino; mono- ou di(aril-Het-carbonil)amino; mono- ou di(alquiloxicarbonil)amino; mono- ou di(arilalquiloxicarbonil)amino; mono- ou di(ariloxicarbonil)amino; mono- ou di(aminoalquilaminotiocarbonil)amino; mono- ou di(alquilaminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquiloxialquil) amino-

20

25

30

tiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(arilalquil)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquilsulfonilalquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(Het-alquil)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(aril)aminocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(aril)aminotiocarbonil)amino; mono- ou di(mono- ou di(ariloxiaril)aminocarbonil) amino; mono- ou di(mono- ou di(Het)aminotiocarbonil)amino; e mono- ou di(mono- ou di(Het) aminocarbonil)amino;

R^4 é selecionado do grupo de alquila; alquiloxiarilalquila; arilalquila; alquiloxicarbonilarilalquila; ariloxiarilalquila; Het-alquila; aril-Het-alquila; arilsulfonil-Het-alquila; arilalquiloixialquila; ariloxialquila; Het-alquiloixialquila; arilcarboniloixialquila; Het-carboniloixialquila; alquilsulfoniloixialquila; alquilcarbonilalquila; arilalquilcarbonilalquila; arilcarbonilalquila; Het-carbonilalquila; alquenila; arilalquenila; Het-alquenila; alquiloxiarila; Het; alquilcarbonila; alquiloixialquilcarbonila; arilalquilcarbonila; arilcarbonila; Het-carbonila; arilalquiloxicarbonila; ariloxicarbonila; alqueniloxicarbonila; mono- ou di(alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(alquiloixialquil) aminocarbonila; mono- ou di(alquiltioalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(arilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(Het-alquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonila; mono- ou di(alquiloxicarbonilalquil)aminotiocarbonila; mono- ou di(aril)aminocarbonila; mono- ou di(aril)aminotiocarbonila; mono- ou di(Het)aminocarbonila; mono- ou di(arilcarbonil)aminotiocarbonila; mono- ou di (arilcarbonil)aminocarbonila; mono- ou di(Het-carbonil)aminocarbonila; alquilsulfonila; arilalquilsulfonila; alquenilsulfonila; e arilsulfonila;

ou, quando p e q não são ambos 2 e/ou s não é zero, R^4 adicionalmente representa hidrogênio, alquila, ou alquilcarboniloixialquila;

R^5 representa alquila;

R^6 é selecionado do grupo de alquila; alquiloixialquila; ariloxialquila; hidroxicarbonilalquila; alquiloxicarbonilalquila; mono- ou di(alquil) aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminocarboniloixialquila; mono- ou di(aril)aminocarbonilalquila; mono- ou di(alquil)aminoalquila e alquilsulfonilo-

xialquila;

X é selecionado do grupo de CR^7R^8 ; O; S; $S(=O)$; $S(=O)_2$; e NR^9 ; em que:

R^7 e R^8 todos independentemente são selecionados do grupo de
5 hidrogênio; hidróxi; alquila; e alquilóxi; ou

R^7 e R^8 tomados juntos formam o radical metileno; ou um radical bivalente da Fórmula $-(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_3-$; $-(CH_2)_4-$; $-(CH_2)_5-$; $-O-(CH_2)_2-O-$; ou $-O(CH_2)_3O-$; ou, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um radical carbonila; e

10 R^9 é selecionado de hidrogênio; alquila; alquilcarbonila; arilcarbonila; arilalquila; arilalquilcarbonila; alquilsulfonila; arilsulfonila e arilalquilsulfonila;

alquila representa um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono, um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado contendo uma porção reta ou ramificada tendo de 1 a 10 átomos de carbono e uma porção cíclica tendo de 3 a 8 átomos de carbono; cada radical sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo de radicais halo; nitro; ciano; oxo; hidróxi; formila; carboxila e amino;
20

alquenila representa um radical hidrocarboneto insaturado reto ou ramificado tendo de 1 a 10 átomos de carbono, um radical hidrocarboneto insaturado cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto insaturado contendo uma porção reta ou ramificada tendo de 1 a 10 átomos de carbono e uma porção cíclica tendo de 3 a 8 átomos de carbono; o dito radical tendo um ou mais ligações duplas e o dito radical sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo de radicais halo; nitro; ciano; oxo; hidróxi; formila; carboxila e amino;
25

arila é fenila ou naftila, cada uma sendo opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados de radicais halo; nitro; ciano; hidróxi; alquilóxi; alquiltio; haloalquila, alquiloxicarbonila e alquila; ou com um radical bivalente da Fórmula $-(CH_2)_3-$;
30

- Het representa um anel monocíclico de quatro, cinco ou seis membros saturado ou insaturado contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, opcionalmente fundidos a um anel de benzeno ou a um outro anel contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre; cada um dos ditos anéis sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de radicais ciano, alquila, haloalquila, alquilóxi, alquiltio, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila e mono- ou dialquilaminocarbonilalquila; e
- halo representa flúor; cloro; bromo ou iodo;
- com a condição de que os seguintes compostos sejam excluídos:
- 4-fenil-1-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - 4-fenil-1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - 4-fenil-1-(5-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina;
 - (4-fluorofenil)-[1-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - (4-fluorofenil)-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - (4-fluorofenil)-[1-(5-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanona;
 - 1-metil-4-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina;
 - 1-metil-4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina;
 - 1-metil-4-(5,11-diflúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina;
 - 2-[4-(3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol;
 - 2-[4-(5,11-diflúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol

– 2-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol;

– 4-fenil-1-(2,3,3a,12b-tetra-hidro-1-oxa-8-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidina; e

5 – 1-metil-4-(2,3,3a,12b-tetra-hidro-1-oxa-8-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazina.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

i é zero;

10 j é 1;

R¹ é halo;

A representa um radical da Fórmula (a) em que:

(i) m é 1;

r é 1; e

15 R³ é hidróxi, oxo ou alquilocarbonila; ou

(ii) m é 2;

r é 1; e

R³ é selecionado do grupo de hidróxi; alquila; alquiloalquila; um alquilocarbonila; alquilocarbonilalquila; e alquilenodióxi; ou

20 A representa um radical da Fórmula (b) em que:

n é 2; e

o anel A representa um anel de benzeno fundido ou um anel de cinco membros fundido contendo um heteroátomo de oxigênio; o dito anel sendo opcionalmente substituído com alquila ou alquilóxi; ou

25 A representa um radical da Fórmula (c) em que:

p e q são todos iguais a 2; e

R⁴ é selecionado do grupo de Het-alquila; alquilcarbonila; arilcarbonila; e alquilaminocarbonila; ou

A representa um radical da Fórmula (d) em que:

30 t é 1; e

R⁶ é alquila, opcionalmente substituída com hidroxila; e

X é -CH₂- ou -O-.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

5 i é zero;

j é 1;

5 R¹ é flúor;

A representa um radical da Fórmula (a) em que:

(i) m é 1;

r é 1; e

R³ é 3-hidróxi, 3-oxo ou 3-alquiloxicarbonila; ou

10 (ii) m é 2;

r é 1 ou 2; e

R³ é 3- ou 4-hidróxi; 3- ou 4-alquila C₁₋₃ substituída com hidróxi; ou 3- ou 4-alquiloalquila; 3- ou 4-alquiloxicarbonila; 3- ou 4-alquiloxicarbonilalquila; ou 4,4-(hidróxi)(alquiloalquila); ou 4,4-etilenodióxi; ou

15 A representa um radical da Fórmula (b) em que:

n é 2; e

o anel A representa um anel de benzeno fundido ou um anel de cinco membros fundido contendo um heteroátomo de oxigênio; o dito anel sendo substituído com hidroxialquila ou alquilóxi; ou

20 A representa um radical da Fórmula (c) em que:

p e q são todos 2; e

R⁴ é furilalquila; ciclopropilcarbonila; fenilcarbonila; ou ciclopropi-
laminocarbonila; ou

A representa um radical da Fórmula (d) em que:

25 t é 1; e

R⁶ é alquila substituída com hidroxila; e

X é -CH₂- ou -O-.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo de:

30- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2H-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ona;

– éster metílico do ácido 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2H-1-

- oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico;
- 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-4-furano-3-ilmetil-piperazina;
 - ciclopropil-[4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-
 - 5 dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-metanona;
 - [4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil-metanona;
 - ciclopropilamida do ácido 4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-
 - 2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperazino-1-carboxílico;
 - 10 – [4-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-morfolin-2-il]-metanol;
 - 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)- piperidin-3-ol;
 - [1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azu-
 - 15 len-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-metanol;
 - [1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanol;
 - 3-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] a-
 - zulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-propan-1-ol;
 - 20 – éster etílico do ácido 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidino-4-carboxílico;
 - éster etílico do ácido [1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-acético;
 - [5-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-
 - 25 dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-octa-hidro-furo[3,2-c]piridin-2-il]-metanol;
 - 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ol;
 - 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azulen-2-ilmetil)-piperidin-4-ol;
 - 30 – 2-[1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] a-
 - zulen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-etanol;
 - 1-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h] azu-

len-2-ilmetil)-4-metoximetil-piperidin-4-ol;

– 2-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina; e

– 8-(11-flúor-3,3a,8,12b-tetra-hidro-2*H*-1-oxa-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano,

um sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio quaternário deste.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o composto é o [2*R*-(2 α ,3 α ,12 β)]-isômero.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o composto é um sal de oxalato, em particular o sal de oxalato (1:1), e um sal de trifluoroacetato, em particular o sal de trifluoroacetato (1:1).

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de condições, profiláticas ou terapêuticas ou ambas, mediadas através do receptor de 5-HT₂ e/ou D₂.

9. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios do sistema nervoso central como ansiedade, distúrbios bipolares, distúrbios do sono e sexuais, psicose, psicose limítrofe, esquizofrenia, enxaqueca, distúrbios de personalidade ou distúrbios obsessivos-compulsivos, fobias sociais ou ataques de pânico, distúrbios mentais orgânicos, distúrbios mentais em crianças, agressividade, distúrbios de memória e distúrbios de atitude em pessoas idosas, vício, obesidade, bulimia e distúrbios similares.

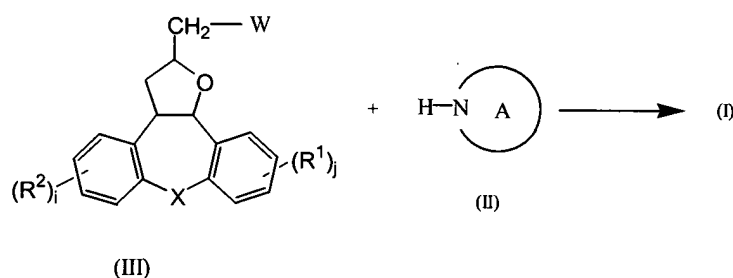
10. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de ansiedade, psicose, esquizofrenia, enxaqueca.

e propriedades viciantes de abuso de fármacos.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

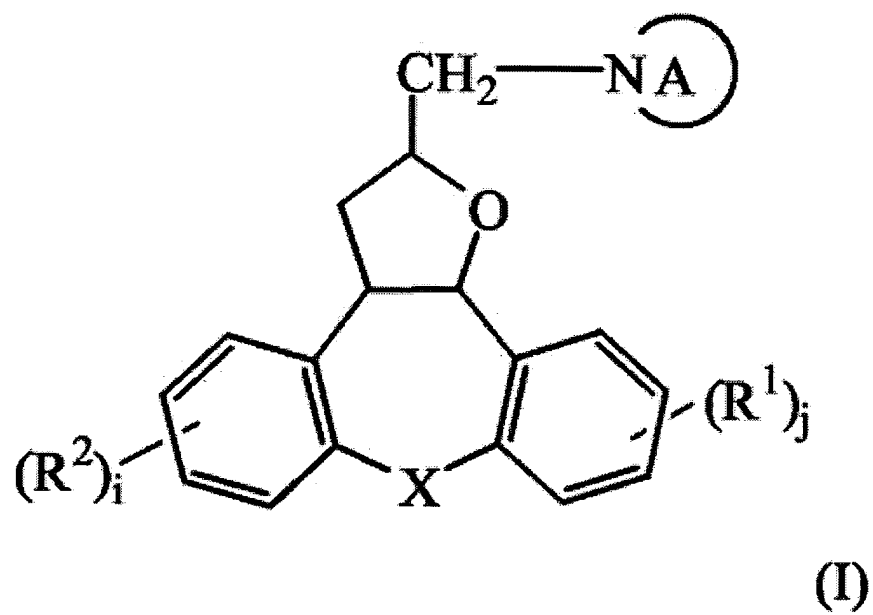
12. Processo para a preparação de uma composição como definida na reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que um veículo farmaceuticamente aceitável é intimamente misturado com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

13. Processo para a preparação de compostos de Fórmula (I) como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende N-alquilar um composto intermediário da Fórmula (II) com um composto intermediário da Fórmula (III)



- 15 em que i, j, R^1 , R^2 , X e a porção cíclica A são como definidos na reivindicação 1 e W é um grupo de partida adequado, tal como halo ou um grupo organossulfonila.

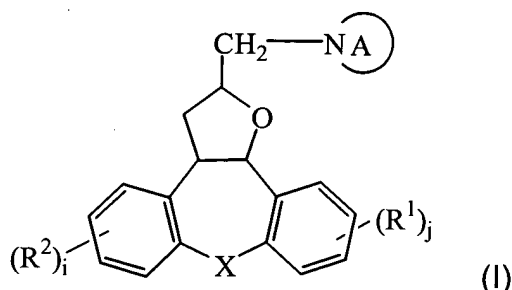
P10613711-3



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DERIVADOS DE TETRA-HIDRO-FURANO TETRACÍCLICO, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DESTES"**.

5 A presente invenção refere-se a novos derivados de tetra-
hidrofurano tetracíclico substituídos contendo uma cadeia lateral de amina
cíclica com afinidades de ligação para receptores de dopamina, em particu-
lar receptores de dopamina D₂, para receptores de serotonina, em particular
receptores de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, e composições farmacêuticas compreenden-
10 do os compostos de acordo com a invenção, o uso destes como um medi-
camento, em particular para a prevenção e/ou tratamento de uma faixa de
distúrbios psiquiátricos e neurológicos, em particular certos distúrbios psicó-
ticos, cardiovasculares e gastrocinéticos e processos para sua produção. Os
compostos de acordo com a invenção podem ser representados pela Fórmu-
15 la geral (I)



e compreendem também um sal de adição de ácido ou base farmaceutica-
mente aceitável deste, uma forma de N-óxido deste ou um sal de amônio
quaternário deste, em que todos os substituintes são definidos como na rei-
vindicação 1.