



(11) *Número de Publicação:* PT 842169 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6.)

C07D333/52 A C07D333/56 B
C07D333/72 B C07D409/00 B
C07D405/00 B C07D413/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1996.06.25

(30) *Prioridade:* 1995.06.26 US 520

(43) *Data de publicação do pedido:*
1998.05.20

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.01.03

(73) *Titular(es):*

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US

(72) *Inventor(es):*

KENNETH JEFF THRASHER US
ALAN DAVID PALKOWITZ US
CHARLES D. JONES US

(74) *Mandatário(s):*

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSTOS DE BENZOTIOFENO

(57) *Resumo:*

COMPOSTOS DE BENZOTIOFENO



DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE BENZOTIOFENO"

Este invento refere-se aos domínios farmacêutico e de química orgânica e proporciona novos compostos de ácido acrílico e propiónico que são úteis no tratamento de várias indicações médicas associadas ao síndrome pós-menopausa. O presente invento refere-se ainda a compostos intermédios e processos úteis para preparar os compostos farmacologicamente activos. O invento proporciona também novos métodos de tratamento e composições úteis para efectuar esses métodos.

O "síndrome pós-menopausa" é um termo usado para descrever várias condições patológicas que frequentemente afectam a mulher que não entrou ou não completou a metamorfose fisiológica conhecida como menopausa. Embora numerosas patologias estejam contempladas pelo uso deste termo, os dois maiores efeitos do síndrome pós-menopausa são fonte de uma grande preocupação médica desde há muito tempo: a osteoporose e os efeitos cardiovasculares tais como a hiperlipidemia.

A osteoporose descreve um grupo de doenças que têm origem em diversas etiologias, mas que são caracterizadas por uma perda efectiva de massa óssea por unidade de volume. A consequência desta perda de massa óssea e a resultante fractura dos ossos reside na falta de uma estrutura adequada de suporte do corpo proporcionada pelo esqueleto. Um dos tipos mais comuns de osteoporose é o que está associado à menopausa. A maior parte das mulheres perdem cerca de 20% a cerca de 60% de massa óssea no compartimento

trabecular do osso entre 3 a 6 anos após o fim da menstruação. Esta rápida perda está geralmente associada a um aumento da reabsorção e formação do osso. Contudo, o ciclo de reabsorção é mais dominante e o resultado é uma perda efectiva de massa óssea. A osteoporose é uma doença comum e grave entre as mulheres no período pós-menopausa.

Há um número estimado de 25 milhões de mulheres nos Estados Unidos, só, que são afectadas por esta doença. Os resultados da osteoporose são pessoalmente perigosos e também correspondem a uma grande perda económica devida à sua cronicidade e à necessidade de um apoio extensivo e a longo prazo (hospitalização e apoio doméstico de enfermagem) por causa das consequências da doença. Isto torna-se especialmente verdade nos pacientes mais idosos. Adicionalmente, embora a osteoporose não seja considerada como uma condição de perigo de vida, uma taxa de mortalidade de 20 a 30% está relacionada com fracturas na bacia de mulheres idosas. Uma grande percentagem desta taxa de mortalidade pode estar directamente associada à osteoporose pós-menopausa.

O tecido mais vulnerável no osso aos efeitos da osteoporose pós-menopausa é o tecido trabecular. Este tecido é muitas vezes referido como a parte esponjosa ou de estrutura reticular do osso e está particularmente concentrada perto das extremidades do osso (perto das articulações) e nas vértebras da coluna. O tecido trabecular é caracterizado por pequenas estruturas osteóides que se interligam umas com as outras, assim como com o tecido cortical mais sólido e denso que constitui a superfície externa e o veio central do osso. Esta rede de interligação de trabéculas dá um suporte lateral à estrutura cortical exterior e é crítica para a resistência bio-mecânica da estrutura global. Na osteoporose pós-menopausa, é principalmente a reabsorção da rede e a perda de trabéculas que conduz à falha e fractura do osso. À luz da perda de trabéculas nas mulheres na fase pós-menopausa, não é surpreendente que as fracturas mais comuns são as

associadas aos ossos que são altamente dependentes do suporte trabecular, por exemplo, as vértebras, o colo dos ossos que suportam peso, tais como o fémur e o osso do antebraço. Na verdade, a fractura da bacia, as fracturas de Colles e o esmagamento de vértebras são marcas da osteoporose pós-menopausa.

Actualmente, o único método geralmente aceite para o tratamento da osteoporose pós-menopausa é a terapia de substituição de estrogénio. Embora a terapia tenha geralmente sucesso, a aquiescência do doente em relação à terapia é baixa, principalmente porque o tratamento com estrogénio produz frequentemente efeitos secundários indesejáveis.

Ao longo do período pré-menopausa, a maioria das mulheres possuem menor incidência de doenças cardiovasculares do que os homens da mesma idade. A seguir à menopausa, contudo, o grau de doenças cardiovasculares nas mulheres aumenta lentamente até igualar o grau verificado nos homens. Esta perda de protecção tem sido relacionada com a perda de estrogénio e, em particular, com a perda da capacidade do estrogénio para regular os níveis de lípidos no soro. A natureza da capacidade do estrogénio para regular os níveis de lípidos no soro não é bem conhecida, mas o que foi evidenciado até ao momento indica que o estrogénio pode regular os receptores de lípidos de baixa densidade (LDL) no fígado para remover o excesso de colesterol. Para além disso, o estrogénio parece ter algum efeito na biossíntese do colesterol, e outros efeitos benéficos na saúde cardiovascular.

Tem sido relatado na literatura que as mulheres no período pós-menopausa que têm uma terapia de substituição de estrogénio possuem um retorno dos níveis de lípidos no soro até concentrações do estado pré-menopausa. Deste modo, o estrogénio parece ser um tratamento razoável para esta condição. Contudo, os efeitos secundários da terapia de substituição de estrogénio não são

aceitáveis para muitas mulheres, limitando deste modo o uso desta terapia. Uma terapia ideal para esta condição será um agente que possa regular o nível de lípido no soro tal como faz o estrogénio, mas que seja destituído dos efeitos secundários e riscos associados à terapia com estrogénio.

A patente WO 95/10513 descreve benzotifenos e compostos relacionados como agonistas do estrogénio. Os compostos são referidos como sendo úteis no tratamento de um série de condições incluindo a perda de massa óssea e doenças cardiovasculares.

Em resposta à clara necessidade de novos agentes farmacêuticos que sejam capazes de aliviar os sintomas do síndrome pós-menopausa, o presente invento proporciona novos compostos de ácido acrílico e propiónico, composições farmacêuticas destes, e métodos para usar os tais compostos no tratamento da osteoporose e de efeitos cardiovasculares do síndrome pós-menopausa.

O presente invento proporciona também estes mesmos compostos de ácido acrílico e propiónico para o tratamento da restenose.

A proliferação de células do músculo liso da aorta desempenha um importante papel nas doenças tais como a aterosclerose e a restenose. A restenose vascular após a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) demonstra que é uma resposta do tecido caracterizada por uma fase inicial e uma fase final. A fase inicial que ocorre horas a dias após a PTCA é devida a trombose com alguns vasoespasmos enquanto que a fase final parece ser dominada por uma proliferação excessiva e migração das células do músculo liso da aorta. Nesta doença, a motilidade aumentada das células e a colonização por tais células de músculo e macrófagos contribui significativamente para a

patogénese da doença. A proliferação excessiva e a migração das células do músculo liso da aorta podem ser um mecanismo primário para a reoclusão das artérias coronárias a seguir à PTCA, aterectomia, angioplastia por laser e cirurgia de enxerto de "bypass" nas artérias. Ver "Intimal Proliferation of Smooth Muscle Cells as an Explanation for Recurrent Coronary Artery Stenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty", Austin *et al.*, Journal of the American College of Cardiology, 8: 369-375 (Agosto 1985).

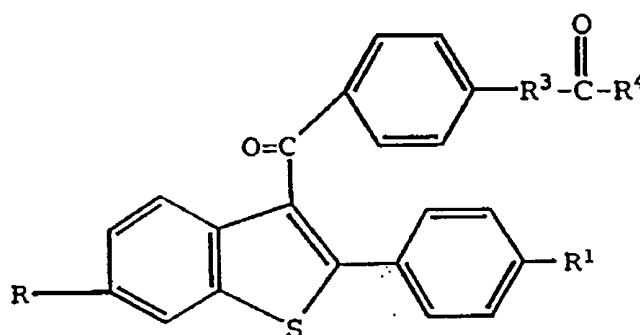
A restenose vascular permanece como a maior complicação a longo prazo a seguir à intervenção cirúrgica das artérias bloqueadas por angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), aterectomia, angioplastia por laser e cirurgia de enxerto de "bypass" nas artérias. Em cerca de 35% dos pacientes que sofrem PTCA, a reoclusão ocorre no prazo de três a seis meses após o procedimento. As estratégias correntes para tratar a restenose vascular incluem a intervenção mecânica com dispositivos tais como suportes ou terapias farmacológicas, incluindo heparina, heparina de baixo peso molecular, cumarina, aspirina, óleo de peixe, antagonistas de cálcio, esteróides e prostaciclina. Estas estratégias falharam na restrição da taxa de reoclusão e têm sido ineficazes para o tratamento e prevenção da restenose vascular. Ver "Prevention of Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: The Search for a 'Magic Bullet'", Hermans *et al.*, American Heart Journal, 122, 171-187 (Julho 1991).

Na patogénese da restenose, ocorre uma excessiva proliferação e migração de células como resultado de factores de crescimento produzidos pelos constituintes celulares no sangue e paredes dos vasos arteriais danificados que intermedeiam a proliferação das células de músculo liso na restenose vascular.

Os agentes que inibem a proliferação e/ou migração das células do músculo liso da aorta são úteis no tratamento e prevenção da restenose. O

presente invento proporciona o uso de compostos tais como os inibidores de proliferação das células do músculo liso da aorta e, deste modo inibidores da restenose.

O presente invento refere-se a compostos de Fórmula I:



em que

cada um de R e R¹ é independentemente hidrogénio, hidroxi, alcoxi C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₆, benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C₁-C₄, ou alcoxi de cadeia curta C₁-C₄, alcoxycarboniloxi C₁-C₅, ou alquilsulfoniloxi C₄-C₆;

R³ é -CH=CH- (trans) ou -CH₂-CH₂-;

R⁴ é hidroxi, , alcoxi C₁-C₄, ou -N(R⁵)₂ em que cada R⁵ é tomado separadamente e independentemente representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆, ou ambos R⁵ são tomados com o átomo de N e constituem pirrolidino, piperidino, hexametileneimino, ou morfolino; ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, desde que quando R³ é -CH₂-CH₂-, então R⁴ é hidroxi ou alcoxi C₁-C₄.

Os compostos preferidos são aqueles em que

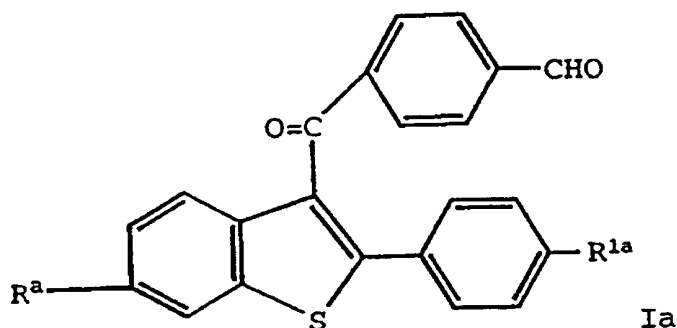
$R^3 = -CH=CH-$ (trans);

$R^4 = -OH$ (incluindo sais) ou $-OEt$; ou

R e $R^1 = OH$ ou OCH_3 .

Os compostos que concretizam múltiplas preferências, em qualquer combinação, são também preferidos.

Também proporcionados pelo presente invento são os compostos intermédios de Fórmula Ia, que são úteis para preparar os compostos farmacologicamente activos do presente invento, e que são mostrados abaixo



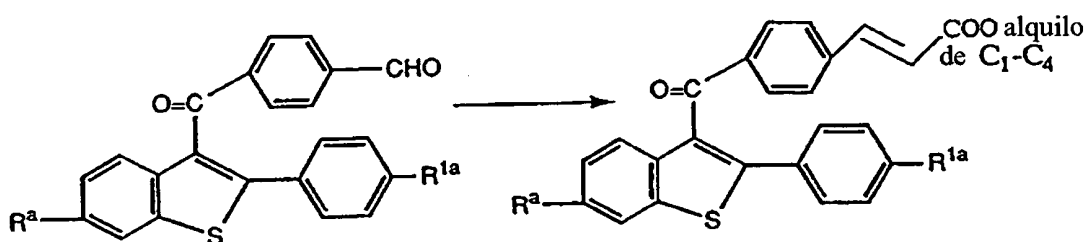
em que cada um de R^a e R^{1a} é independentemente hidrogénio, alcoxi C_1-C_4 , alcanoiloxi C_2-C_6 , benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C_1-C_4 , ou alcoxi de cadeia curta C_1-C_4 , alcoxycarboniloxi C_1-C_5 , ou alquilsulfoniloxi C_4-C_6 .

O presente invento refere-se ainda a composições farmacêuticas contendo compostos de Fórmula I, contendo opcionalmente estrogénio ou

progestina, para aliviar os sintomas do síndrome pós-menopausa, particularmente osteoporose e condições patológicas cardiovasculares relacionadas.

Espera-se também que os compostos do presente invento sejam úteis para inibir a proliferação das células do músculo liso da aorta, particularmente, a restenose, em humanos.

A maior parte dos compostos de Fórmula I são feitos por conversão de compostos de formilbenzoílo de Fórmula Ia:



Esta conversão é um exemplo da reacção de Horner-Emmons, que é discutida em detalhe por Wadsworth em *Organic Reactions*, 1977, 25, 73-253, que é aqui incorporado como referência.

A conversão de compostos de p-formilbenzoílo é conseguida por reacção de um composto de Fórmula Ia com o carbanião de um fosfonoacetato de trialquilo. Este carbanião é originado por pré-tratamento de um fosfonoacetato de trialquilo com uma base forte, tal como o n-butil-lítio, hidreto de sódio, e DBU. A reacção é conduzida num solvente inerte; tais solventes adequados incluem tetra-hidrofurano, dioxano, benzeno, 1,2-dimetoxietano, e éter dietílico. A reacção é conduzida a temperaturas de -78 a 0°C . As quantidades de reagentes não são críticas; a reacção consome quantidades equimolares do composto de p-

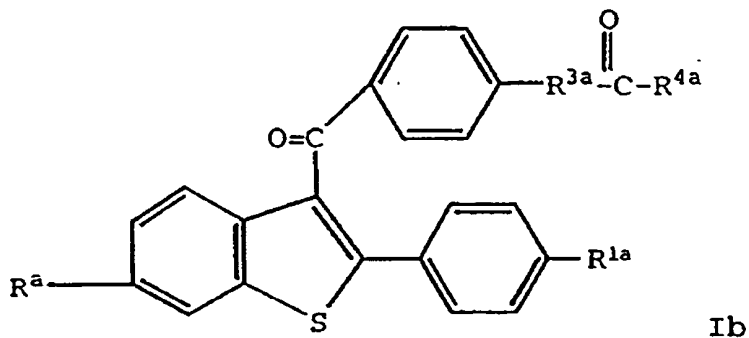
formilbenzoílo e do carbanião de fosfonoacetato de trialquilo. O produto é isolado a partir da mistura reaccional de modo convencional.

Na Fórmula Ia, R^a e R^{1a} representam qualquer dos grupos definidos para R e R^1 exclusivo de hidroxí. Esta reacção é conduzida com qualquer grupo hidroxí que tenha primeiro sido protegido. A protecção do hidroxí é bem conhecida; ver, por exemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (Londres e Nova Iorque, 1973); Protecting Groups in Organic Chemistry, Wiley (Nova Iorque, 1981); e The Peptides, Vol. I, Schrooder e Lubke, Academic Press (Londres e Nova Iorque, 1965). A protecção do hidroxilo é também discutida na patente 4.418.068.

Os seguintes grupos R e R^1 são da natureza dos grupos protectores de hidroxí: alcoxi C_1-C_4 , benziloxi, alcaniloxi C_1-C_6 , benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C_1-C_4 , ou alcoxi de cadeia curta C_1-C_4 , alcoxi-carboniloxi C_1-C_5 , ou alquilsulfoniloxi C_4-C_6 . Estes compostos são principalmente úteis como intermediários químicos, mas alguns deles exibem adicionalmente uma actividade biológica útil.

Outros compostos do presente invento são preparados de modo padrão bem conhecido dos peritos na matéria. Os ácidos livres ($R^4 = OH$) são preparados por hidrólise; os ácidos resultantes podem ser feitos reagir subsequentemente com alcanóis para formar outros ésteres, ou com aminas para formar amidas. A desprotecção dos grupos protectores de hidróxido é efectuada através de métodos bem conhecidos, que são discutidos na referência citada atrás. A hidrogenação dos compostos com $R^3 = -CH=CH-$ dá origem aos compostos com $R^3 = -CH_2-CH_2-$ correspondentes.

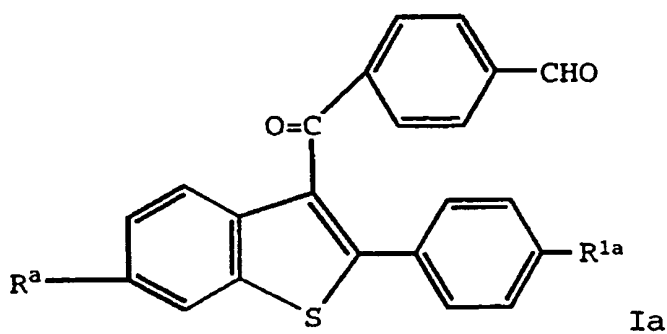
Em consequência, numa concretização o presente invento refere-se a um método para preparar um composto de Fórmula Ib.



em que cada um de cada um de R^a e R^{1a} é independentemente hidrogénio, alcoxi C_1-C_4 , alcanoiloxi C_2-C_6 , benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C_1-C_4 , ou alcoxi de cadeia curta C_1-C_4 , alcoxycarboniloxi C_1-C_5 , ou alquilsulfoniloxi C_4-C_6 ;

R^{3a} é $-CH=CH-$ (trans); e

R^{4a} é alcoxi C_1-C_4 , que compreende a reacção de um composto de Fórmula Ia



com um carbanião de fosfonoacetato de trialquilo no seio de um solvente inerte a uma temperatura de -78 a 0 °C. Opcionalmente, qualquer uma ou mais de uma das reacções adicionais são depois disso efectuadas:

hidrólise do éster num ácido,

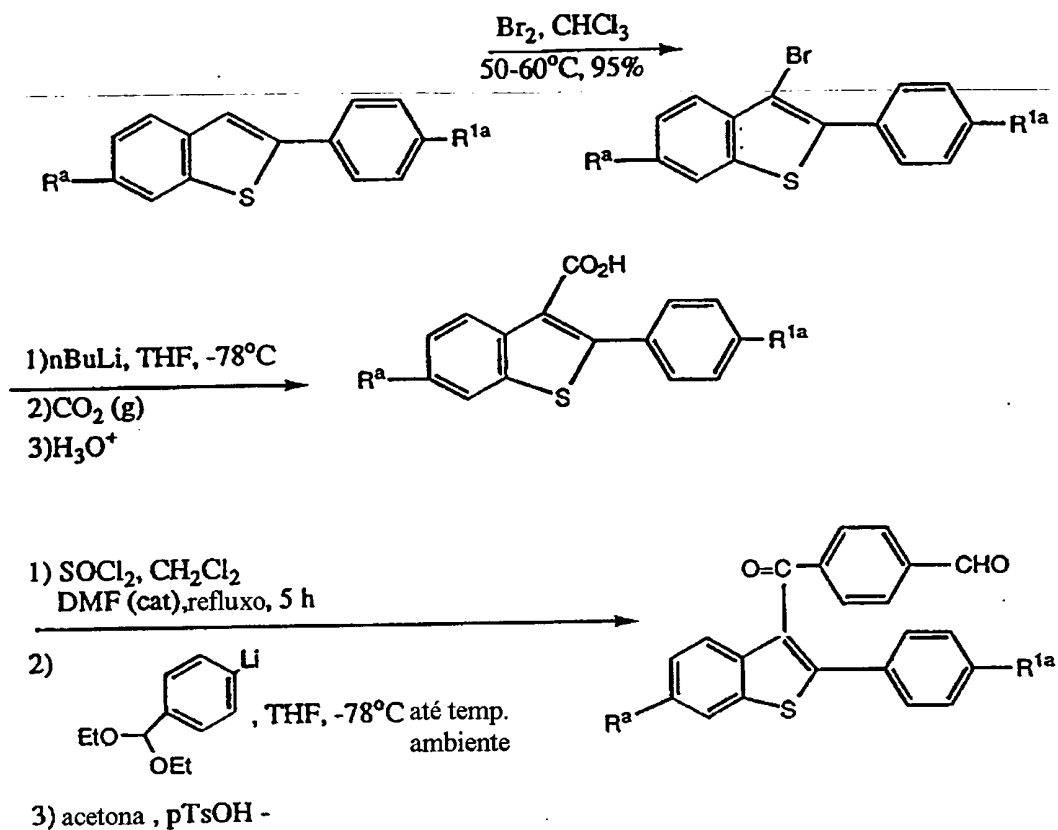
remoção dos grupos protectores de hidróxido

hidrogenação do $\text{CH}=\text{CH}$ em $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, e

conversão do ácido num éster, amida ou sal.

Os presentes compostos podem ser usados para os fins aqui descritos sob a forma de ácidos livres ($\text{R}^4 = \text{hidroxi}$). Contudo, é exequível e por vezes preferido usar sais farmacêuticamente aceitáveis, tais como o sal de amónio; ou um sal de um metal alcalino inorgânico, p.e. sódio ou potássio, ou um sal de amina orgânico tal como a metilamina, dietilamina, trietilamina, piridina, morfolina, n-butilamina, e octadecilamina. A preparação de tais sais é bem conhecida. Tipicamente o composto de Fórmula I é feito reagir com uma quantidade de base equimolar ou em excesso. Os reagentes são geralmente combinados num solvente inerte mútuo; o sal precipita normalmente a partir de uma solução e pode ser isolado por filtração, ou o solvente pode ser removido por meios convencionais.

Os compostos de p-formilbenzoílo, Fórmula Ia, representam outra concretização do presente invento. Estes são preparados através do seguinte esquema reaccional:

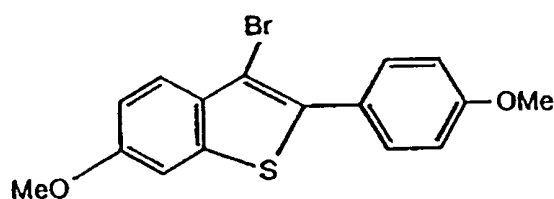


que é mais completamente ilustrado através das Preparações 1-3, abaixo. Os benzo[b]tiofenos que são empregues como materiais de partida são preparados tal como descrito nas Patentes U.S. 4.418.068 e 4.133.814.

A última destas descreve também a preparação de 1-carboxi-2-fenilbenzo[b]tiofenos, por outra via que não a anterior.

Preparação 1

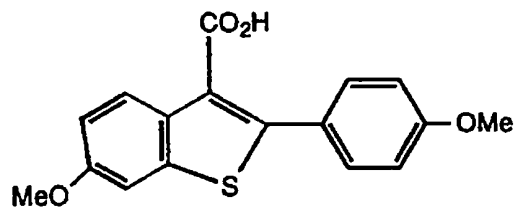
6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-bromo-benzo[b]tiofeno.



A uma solução de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-bromo- benzo[b]-tiofeno (27,0 g, 100 mmol) em 1,10 l de CHCl_3 a 60°C adicionou-se bromo (15,98 g, 100 mmol), gota a gota, sob a forma de uma solução em 200 ml de CHCl_3 . Após a adição se ter completado, a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar 34,2 g (100%) de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-bromobenzo[b]tiofeno sob a forma de um sólido branco. P. f. $83-85^\circ\text{C}$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70-7,62 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). Espec. massa FD: 349, 350. *Anal.* Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SBr}$: C, 55,03; H, 3,75. Verificado: C, 54,79; H 3,76.

Preparação 2

Preparação do 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-carboxibenzo[b]tiofeno.

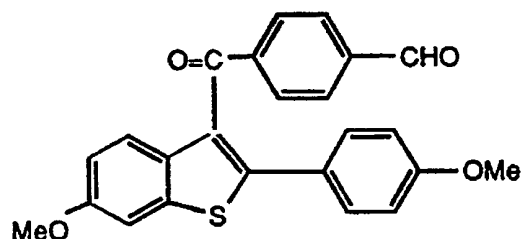


6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-bromobenzo[b]tiofeno (15,0 g, 42,9 mmol) foi dissolvido em 300 ml de THF anidro sob atmosfera de N_2 e arrefeceu-se a -70°C . A esta solução foi adicionado $n\text{BuLi}$ (29,6 ml, 47,4 mmol, 1,6 M em solução em hexanos), gota a gota com uma seringa. Após agitação a -70°C durante 20 min, foi introduzida uma corrente estável de CO_2 (g) na mistura reaccional durante 15 min. A mistura foi deixada a aquecer gradualmente até 0°C e então terminou-se a reacção deitando a mistura para HCl 1N frio (500 ml). A camada aquosa foi extractada com EtOAc (3x300 ml). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* até se obter um sólido. O produto em bruto

foi cromatografado (SiO₂, 25% EtOAc/hexanos) para proporcionar 9,35 g (69%) de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-carboxibenzo[b]tiofeno sob a forma de um sólido branco. P.f. 166-170°C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ (duplicação devido aos rotâmeros) 13,0-12,8 (bs), 8,10 e 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 e 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 e 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 e 6,97 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83 e 3,79 (s, 3H), 3,82 e 3,80 (s, 3H). Espec. massa FD: 315. *Anal.* Calc. para C₁₇H₁₄O₄S: C, 64,95; H, 4,49. Verificado: C, 65,19; H 4,32.

Preparação 3

6-metoxi-3-(4-formilbenzoi)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno



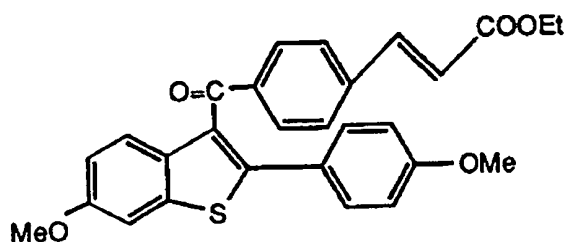
A uma solução de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-carboxibenzo[b]tiofeno (4,00 g, 12,74 mmol) em 100 ml de CH₂Cl₂ anidro foi adicionado cloreto de tionilo (3,0 ml, 38,2 mmol) em conjunto com 0,1 ml de DMF. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 5 h. Com arrefecimento, o solvente e o excesso de cloreto de tionilo foram removidos *in vacuo* para dar origem ao cloreto ácido sob a forma de um óleo amarelo. O cloreto ácido foi então dissolvido em 75 ml de THF sob atmosfera de N₂.

Num balão separado, o dietilacetal de 4-bromobenzaldeído (3,65 g, 14,0 mmol) foi dissolvido em 50 ml de THF anidro sob atmosfera de N₂ e arrefeceu-se até -78°C. A esta solução foi adicionado nBuLi (8,76 ml, 14,0 mmol,

solução 1,6 M em hexanos) gota a gota com uma seringa. Após agitação durante 20 minutos a -78°C , a solução foi transferida através de uma cânula para uma solução do cloreto ácido a -78°C . A mistura resultante foi deixada a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente, e então esfriada sendo colocada em NaOH 0,2 N (200 ml) frio. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 ml). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar origem a 6-metoxi-3-[(4-dietoximetil)benzoil]-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno em bruto sob a forma de um óleo amarelo. Este material foi imediatamente dissolvido em 200 ml de acetona de pureza de reagente, e foi adicionado pTsoH (150 mg). Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, TLC indicava que o dietilacetil tinha sido convertido em aldeído. A reacção foi terminada com a adição de K_2CO_3 anidro (500 mg). Após a remoção dos sólidos por filtração, o filtrado foi concentrado *in vacuo* até se obter um óleo negro que foi cromatografado (SiO_2 , hexanos/EtOAc) para proporcionar 1,70 g (33%) de 6-metoxi-3-(4-formilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno sob a forma de um óleo amarelo. P. f. $147-150^{\circ}\text{C}$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,03 (s, 1H), 7,85 (s, 4H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,06 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). Espec. massa FD: 402.

Exemplo 1

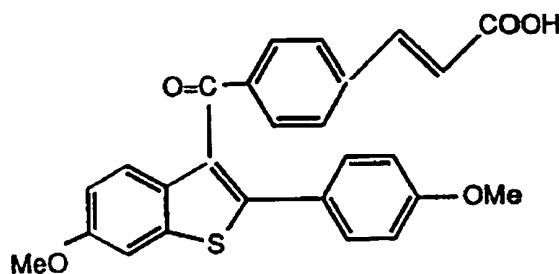
Éster etílico do (*E*)-6-metoxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno.



A uma solução a -78°C de fosfonoacetato de trietilo (0,70 ml, 3,43 mmol) em 20 ml de THF anidro sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado nBuLi (2,41 ml, 3,43 mmol, solução 1,6 M em hexanos) gota a gota com uma seringa. Após agitação durante 20 minutos a -78°C a solução foi transferida através de uma cânula para uma solução a -78°C de 6-metoxi-3-(4-formilbenzoil)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno (1,15 g, 2,86 mmol) em 20 ml de THF anidro. A mistura reaccional foi deixada a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente com o que a reacção foi considerada completa por análise de TLC. A reacção foi terminada por distribuição entre $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* até se obter um óleo que foi cromatografado (SiO_2 , CH_2Cl_2) para proporcionar 1,25 g (93%) de éster etílico do (*E*)-6-metoxi-3-[4-(2-(carboxivinil)benzoil)-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno sob a forma de um óleo amarelo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74-7,66 (m, 5H), 7,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). Espec. massa FD: 473. *Anal.* Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 67,32; H, 5,45. Verificado: C, 67,09; H 5,05.

Exemplo 2

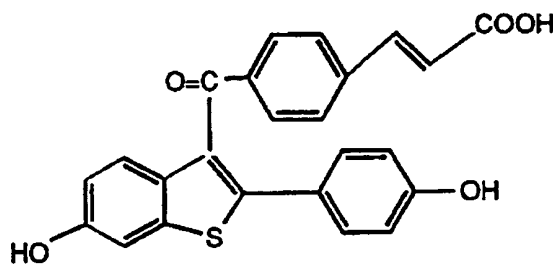
(*E*)-6-metoxi-3-[4-(2-(carboxivinil)benzoil)-2-(4-metoxifenil)] benzo[b]tiofeno.



(*E*)-6-metoxi-3-[4-(2-(carboxivinil)benzoil)]-2-(4-metoxifenil)]benzo[b]tiofeno (1,15 g, 2,43 mmol) foi dissolvido, com um ligeiro aquecimento num banho de vapor, numa mistura de 10 ml de THF, 15 ml de NaOH 2,0 N, e 5 ml de EtOH. Após agitação durante 1 h, a solução foi acidificada a pH 3 usando HCl 1,0 N. A fase aquosa foi extractada com EtOAc (3x). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada para dar origem a 900 mg de (*E*)-6-metoxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-metoxifenil)]benzo[b]tiofeno, sob a forma de um sólido amarelo. P. f. 204-207°C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,60 (bs, 1H), 7,69 (bs, 5H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).). Espec. massa FD: 444. *Anal.* Calc. para C₂₆H₂₀O₅S: C, 70,26; H, 4,54. Verificado: C, 70,02; H 4,55.

Exemplo 3

(*E*)-6-hidroxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil)]benzo[b]tiofeno.

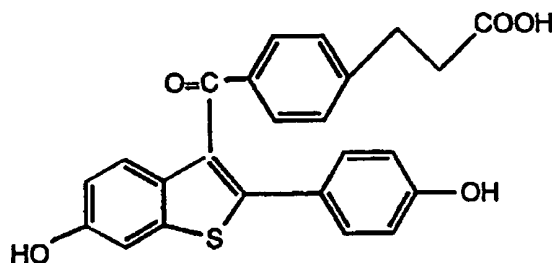


A uma solução a -5°C de 6-metoxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-metoxifenil)]benzo[b]tiofeno (900 mg, 2,0 mmol) em 40 ml de CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera de N₂ foi adicionado BBr₃ (0,76 ml, 8,0 mmol) lentamente, através de uma seringa. Após aquecimento até 5°C, a mistura foi agitada durante 1 h a 5°C, e então arrefecida deitando para água com gelo (100 ml). A mistura foi

extractada com EtOAc (3 X 100 ml). A camada orgânica foi então seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para se obter um resíduo sólido que foi cromatografado (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3) para proporcionar 730 mg (86%) de (*E*)-6-hidroxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil) benzo[b]tiofeno sob a forma de um sólido amarelo. P. f. 155-160°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,55 (bs, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,67 (s, 4H), 7,54 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,58 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).). Espec. massa FD: 416. *Anal.* Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$: C, 69,22; H, 3,87. Verificado: C, 68,95; H 3,73.

Exemplo 4

6-hidroxi-3-[4-(2-carboxietil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil) benzo[b]tiofeno.



6-hidroxi-3-[4-(2-carboxietil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno (310 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido em 50 ml de uma mistura 1:1 de EtOH e EtOAc. Esta solução foi hidrogenada na presença de 10% de Pd/C (200 mg). Quando a reacção foi considerada completa por análise de TLC, a mistura foi filtrada através de Celite para se remover o catalisador. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para se obter um óleo amarelo que foi triturado a partir de hexanos/EtOAc. A filtração proporcionou 225 mg (72%) de 6-hidroxi-3-[4-(2-carboxietil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil) benzo[b]tiofeno sob a forma de um sólido amarelo. P. f. 244-248°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15 (bs, 1H), 9,74 (s, 1H),

9,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,0 Hz, 2). Espec. massa FD: 418. *Anal.* Calc. para C₂₄H₁₈O₅S.20H₂O: C, 68,89; H, 4,34. Verificado: C, 68,35; H 4,72.

Procedimento de Ensaio

Procedimento Geral de Preparação

Nos exemplos que ilustram os métodos, foi usado um modelo pós-menopausa em que foram determinados os diferentes efeitos dos tratamentos com circulação de lípidos

Ratos fêmeas do tipo Sprague Dawley com setenta e cinco dias de idade (com pesos na gama de 200 a 225 g) foram obtidos dos River Laboratories (Portage, MI). Os animais foram quer ovariectomizados bilateralmente (OVX) ou expostos ao procedimento cirúrgico de Sham nos Charles River Laboratories, e então foram enviados após uma semana. Depois da chegada, estes foram colocados em gaiolas metálicas em grupos de três e quatro por gaiola e tiveram um acesso *ad libitum* à comida e água (teor de cálcio de aproximadamente 0,5%) durante uma semana. A temperatura ambiente foi mantida a 22,2°C ± 1,7°C com uma humidade relativa mínima de 40%. O fotoperíodo na sala era de 12 horas de luz e 12 horas de escuridão.

Regime de Doseamento para a Recolha de Tecidos. Após um período de aclimação de uma semana (em consequência duas semanas pós-OVX) foi iniciado um doseamento diário com o composto de teste. 17 α -etinilestradiol ou o composto de teste foram administrados oralmente, a menos que referido de outro modo, sob a forma de uma suspensão em 1% de carboximetilcelulose ou dissolvidos ou suspensos em 20% de ciclodextrina. Os

animais foram doseados diariamente durante 4 dias. A seguir ao regime de doseamento, os animais foram pesados e anestesiados com uma mistura quetamina:Xylazine (2:1, v:v) e foi recolhida uma amostra de sangue por punção cardíaca. Os animais foram então sacrificados por asfixia com CO₂, e o útero foi removido com uma incisão média, e o peso uterino húmido foi determinado.

Análise de Colesterol. As amostras de sangue foram deixadas a coagular à temperatura ambiente durante 2 horas, e o soro foi obtido por centrifugação durante 10 minutos a 3000 rpm. O colesterol do soro foi determinado usando um dispositivo Boehringer Mannheim Diagnostics de alto desempenho para a determinação do colesterol. Rapidamente o colesterol foi oxidado a colest-4-en-3-ona e peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio foi então feito reagir com fenol e 4-aminofenazona na presença de peroxidase para produzir o corante p-quinonaimina que foi lido espectrofotometricamente a 500 nm. A concentração de colesterol foi então calculada em relação a uma curva padrão. Todo o ensaio estava automatizado usando uma Biomek Automated Workstation.

Teste da Eosinófilo Peroxidase Uterina (EPO). Os úteros foram mantidos a 4°C até à altura da análise enzimática. Os úteros foram então homogeneizados em 50 volumes de 50 mM de tampão Tris (pH - 8,0) contendo 0,005% de Triton X-100. Com a adição de 0,01% de peróxido de hidrogénio e 10 mM de o-fenilenodiamina (concentrações finais) ao tampão Tris, o aumento na absorvância foi monitorizado durante um minuto a 450 nm. A presença de eosinófilos no útero é uma indicação da actividade estrogénica do composto. A velocidade máxima num intervalo de 15 segundos foi determinada em relação à porção inicial linear da curva da reacção.

Fonte do Composto. O 17 α -etinilestradiol foi obtido da Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.

Influência dos Compostos de Fórmula I no Colesterol do Soro e Determinação da
Actividade Agonista

Os dados apresentados nas Tabelas 1 e 2 abaixo mostram os resultados comparativos entre ratos ovariectomizados, ratos tratados com 17α -etnil-estradiol (EE_2 ; uma forma de estrogénio oralmente disponível), e ratos tratados com certos compostos do presente invento. Embora o EE_2 provocasse um diminuição de colesterol no soro quando administrado oralmente a 0,1 mg/kg/dia, este também exercia uma acção estimulante no útero de modo a que o peso uterino com EE_2 era substancialmente superior ao peso uterino dos animais de teste ovariectomizados. Esta resposta uterina ao estrogénio é bem reconhecida na arte.

Os compostos do presente invento com uma dose de 10 mg/kg/dia reduziam o colesterol no soro em comparação aos animais de controlo ovariectomizados. O peso uterino foi de algum modo aumentado mas este aumento foi significativamente inferior ao observado com EE_2 .

Tal como está expresso nos dados abaixo, a estrogenicidade foi também avaliada por avaliação da resposta adversa à infiltração eosinófila no útero. Os compostos do presente invento não provocaram qualquer aumento significativo no número de eosinófilos observados na camada estromal dos ratos ovariectomizados, enquanto que o estradiol provoca um substancial e esperado aumento de infiltração eosinófila.

Os dados apresentados nas Tabelas 1 e 2 abaixo reflectem a resposta de 5 a 6 ratos por tratamento.

Tabela 1

Composto	Dose mg/kg	Peso Uterino (% aumento.vs. OVX)	EPO Uterina (V. max)	Colesterol no Soro (% diminuição.vs. OVX)
EE ₂	0,1	201,3	130,5	68,6
Exemplo 2	0,1	25,0	2,1	-16,6
CDX	1	23,3	2,1	-37,3
susp.	10	119,9	35,1	73,2
Exemplo 3	0,1	23,9	0,9	-15,1
CDX	1	19,7	1,2	-26,6
sol.	10	97,3	8,4	57,7
Exemplo 4	0,1	-45,9	0,0	-46,2
CDX	1	-37,0	0,0	-28,8
sol.	10	29,3	1,2	16,5

Tabela 2

Composto	Dose mg/kg	Peso Uterino (% aumento.vs. OVX)	EPO Uterina (V. max)	Colesterol no Soro (% diminuição.vs. OVX)
EE ₂	0,1	197,3	216,3	93,8
Exemplo 3	0,1	3,1	0,9	20,7
CDX	1	6,7	2,1	30,0
sol.	10	139,7	22,2	74,1

Adicionalmente aos benefícios dos compostos do presente invento demonstrados, especialmente quando comparados com os do estradiol, os dados anteriores demonstram claramente que os compostos de Fórmula I não são miméticos do estrogénio. Para além disso, não se observaram efeitos toxicológicos prejudiciais (sobrevivência) com qualquer tratamento.

O presente invento proporciona também um método para aliviar o síndrome pós-menopausa nas mulheres, que compreende o método anteriormente mencionado usando compostos de Fórmula I e compreende ainda a administração a uma mulher de uma quantidade eficaz de estrogénio ou progestina. Estes tratamentos são particularmente úteis para tratar a osteoporose e baixar o colesterol no soro porque o paciente receberá os benefícios de cada agente farmacêutico enquanto que os compostos do presente invento inibirão indesejáveis efeitos secundários do estrogénio ou da progestina.

Tal como aqui usado, o termo "estrogénio" inclui compostos esteróides possuindo actividade estrogénica tal como, por exemplo, o 17β -estradiol, estrona, estrogénio conjugado (Premarin®), equine-estrogénio, 17β -etinilestradiol e outros do género. Tal como aqui usado, o termo "progestina" inclui compostos possuindo actividade progestacional tal como, por exemplo, progesterona, noretinodrel, nongestrel, acetato de meggestrol, noretindrona, e outros do género.

Várias formas de estrogénio e progestina estão comercialmente disponíveis. Os agentes à base de estrogénio incluem, por exemplo, etinilestrogénio (0,01-0,03 mg/dia), mestranol (0,05-0,15 mg/dia), e hormonas estrogénicas conjugadas tais como Premarin® (Wyeth-Ayerst; 0,3-2,5 mg/dia). Os agentes à base de progestina incluem, por exemplo, medroxiprogesterona tal como Provera® (UpJohn; 2,5-10 mg/dia), noretinodrel (1,0-10,0 mg/dia), e

nonetindrona (0,5-2,0 mg/dia). Um composto à base de estrogénio preferido é o Premarin, e o noretinodrel e a noretindrona são os agentes à base de progestina preferidos.

O método de administração de cada agente à base de estrogénio e de progestina é consistente com o que é conhecido na arte. Para a maioria dos métodos do presente invento, os compostos de Fórmula I são administrados continuamente, de uma a três vezes diariamente. Contudo, uma terapia cíclica pode ser especialmente preferida. No caso de restenose, a terapia pode estar limitada a curtos intervalos (1-6 meses) a seguir a procedimentos médicos tais como a angioplastia.

Tal como aqui usado, o termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto do presente invento que é capaz de aliviar os sintomas de várias condições patológicas aqui descritas. A dose específica de um composto administrado de acordo com este invento, será, com certeza, determinado pelas circunstâncias particulares à volta do caso incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração, o estado do paciente, e a condição patológica a ser tratada. Uma dose diária típica conterà um nível de doseamento não tóxico de cerca de 5 mg a cerca de 600 mg/dia de um composto do presente invento. As doses diárias preferidas variam geralmente de cerca de 15 a cerca de 80 mg/dia.

Os compostos deste invento podem ser administrados através de uma variedade de vias, incluindo as vias oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Os compostos são preferencialmente formulados antes da administração, cuja selecção será decidida pelo médico assistente. Deste modo, outro aspecto do presente invento é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula

I, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, opcionalmente contendo uma quantidade eficaz de estrogénio e progestina, e um portador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Os ingredientes activos totais em tais formulações compreendem de 0,1% a 99,9% em peso da formulação. Por "farmacêuticamente aceitável" pretende-se referir o portador, diluente, excipientes e sais que devem ser compatíveis com outros ingredientes da formulação, e não prejudiciais a quem os toma.

As formulações farmacêuticas do presente invento podem ser preparadas através de procedimentos conhecidos na arte usando ingredientes facilmente disponíveis e bem conhecidos. Por exemplo, os compostos de Fórmula I, com ou sem o composto de estrogénio ou progestina, podem ser formulados com excipientes, diluentes ou portadores comuns, e formados em forma de comprimidos, cápsulas, suspensões, pós e outros do género. Exemplos de excipientes, diluentes e portadores que são adequados para tais formulações incluem os seguintes: cargas e agentes de diluição tais como o amido, açúcares, manitol, e derivados sílicicos; agentes de ligação tais como a carboximetilcelulose e outros derivados da celulose, alginatos, gelatina e polivinilpirrolidona; agentes de humedificação tais como o glicerol; agentes de desintegração, tais como o carbonato de cálcio e o bicarbonato de sódio; agentes para retardar a dissolução tais como a parafina; aceleradores de reabsorção tais como os compostos de amónio quaternários; agentes de activação de superfície tais como o caulino e a bentonite; e lubrificantes tais como o talco, cálcio e estearato de magnésio, e polietilenoglicóis sólidos.

Os compostos podem também ser formulados como elixires ou soluções para adequada administração oral ou como soluções apropriadas para

administração parentérica, por exemplo, através de vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Adicionalmente, os compostos são bem adequados para formulação em formas de dosagem de libertação sustentada e outras do género. As formulações podem ser constituídas de modo a libertarem apenas o ingrediente activo ou num local fisiológico particular, possivelmente durante um certo período de tempo. Os revestimentos, invólucros e matrizes protectoras podem ser, por exemplo, feitas a partir de substâncias poliméricas ou de ceras.

Exemplos

Formulações

Nas formulações que se seguem, "ingrediente activo" significa um composto de Fórmula I, ou um sal ou solvato deste.

Formulação 1: Cápsulas de gelatina

Cápsulas duras de gelatina são preparadas usando o seguinte:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	0,1-1000
Amido, NF	0-650
Amido em pó fofo	0-650
Silicone fluido 350 centistokes	0-15

A formulação anterior pode ser modificada de acordo as variações razoáveis proporcionadas.

Uma formulação para comprimidos é preparada usando os

ingredientes seguintes:

Formulação 2: Comprimidos

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente activo	2,5-1000
Celulose microcristalina	200-650
Dióxido de silício fumado	10-650
Estearato ácido	5-15

Os componentes são misturados e sofrem compressão para formar comprimidos.

Alternativamente, comprimidos, cada um contendo 2,5-1000 mg de ingrediente activo são feitos como se segue:

Formulação 3: Comprimidos

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente activo	25-1000
Amido	45
Celulose microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (solução de 10% em água)	4
Carboximetilcelulose de sódio	4,5
Estearato de magnésio	0,5
Talco	1

O ingrediente activo, amido e celulose são feitos passar através de um crivo U.S. nº 45 e misturados intensamente. A solução de polivinilpirrolidona

é misturada com os pós resultantes que são então são feitos passar através de um crivo U.S. nº 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e feitos passar através de um crivo U.S. nº 18. O carboximetilamido de sódio, estearato de magnésio e o talco, previamente feitos passar através de um crivo U.S. nº 60, são então adicionados aos grânulos que, após mistura, são comprimidos numa máquina de comprimidos para originar os comprimidos.

Suspensões cada uma contendo 0,1-1000 mg de medicamento por dose de 5 ml são feitas como se segue:

Formulação 4: Suspensões

Ingrediente	Quantidade (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0,1-1000
Carboximetilcelulose de sódio	50 mg
Xarope	1,25 mg
Solução de ácido benzóico	0,10 ml
Agente de sabor	qb
Corante	qb
Água purificada qbp	5 ml

O medicamento é feito passar através de um crivo U.S. nº 45 e misturado com carboximetilcelulose de sódio e xarope para formar uma pasta suave. A solução de ácido benzóico, agente de sabor, e corante são diluídos com alguma água e adicionados com agitação. Suficiente água é então adicionada ao processo para produzir o volume requerido.

Um solução de vaporização é preparada contendo os seguintes ingredientes:

Formulação 5: Vaporizador

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% peso)</u>
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

O ingrediente activo é misturado com etanol e a mistura é adicionada a uma porção do propulsor 22, arrefecida a 30°C, e transferida para um dispositivo de enchimento. A quantidade requerida é então alimentada para um recipiente de aço inox e diluída com o propulsor remanescente. As válvulas são então montadas no recipiente.

Os supositórios são preparados como se segue:

Formulação 6: Supositórios

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg/supositório)</u>
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácidos gordos saturados	2000

O ingrediente activo é feito passar através de um crivo U.S. nº 60 e suspenso em glicéridos de ácidos gordos saturados previamente fundidos usando o mínimo calor necessário. A mistura é então deitada para um molde de supositório com a capacidade nominal de 2 g e deixa-se arrefecer.

Uma formulação intravenosa é preparada como se segue:

Formulação 7: Solução intravenosa

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente activo	50 mg
solução salina isotónica	1000 ml

A solução dos ingredientes anteriores é administrada intravenosamente a um paciente com um caudal de cerca de 1 ml por minuto.

Formulação 8: Cápsula de combinação I

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente activo	50
Premarin	1
Avicel pH 101	50
Amido 1500	117,50
Óleo de silicone	2
Tween 80	0,50
Cab-o-sil	0,25

Formulação 9: Cápsula de combinação II

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente activo	50
Noretildrel	2
Avicel pH 101	82,50
Amido 1500	90
Óleo de silicone	2
Tween 80	0,50

Formulação 10: Comprimido de combinação

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	50
Premarin	1
Amido de milho NF	50
Povidone, K29-32	6
Avicel pH 101	41,50
Avicel pH 102	136,50
Crospovidone XL10	2,50
Estearato de magnésio	0,50
cab-o-sil	0,50

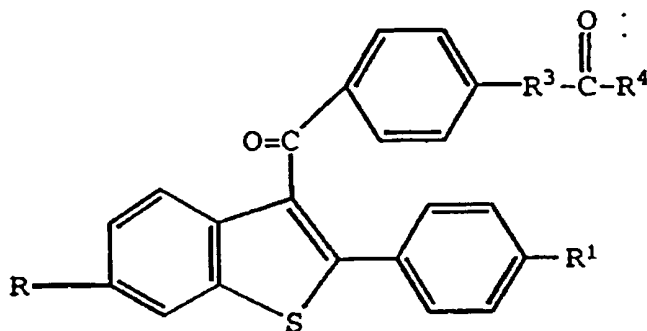
Lisboa, 19 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



em que

cada um de R e R¹ é independentemente hidrogénio, hidroxi, alcoxi C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₆, benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C₁-C₄, ou alcoxi de cadeia curta C₁-C₄, alcoxycarboniloxi C₁-C₅, ou alquilsulfoniloxi C₄-C₆;

R³ é -CH=CH- (trans) ou -CH₂-CH₂-;

R⁴ é hidroxi, alcoxi C₁-C₄, ou -N(R⁵)₂ em que cada R⁵ é tomado separadamente e independentemente representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆, ou ambos R⁵ são tomados com o átomo de N e constituem pirrolidino, piperidino, hexametileneimino, ou morfolino; ou um sal farmacologicamente aceitável destes, desde que quando R³ é -CH₂-CH₂-, então R⁴ é hidroxi ou alcoxi C₁-C₄.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é -CH=CH- (trans).

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que ambos R e R¹ são metoxi.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que ambos R e R¹ são hidroxí.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, que é (*E*)-6-hidroxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno ou um sal deste farmacêuticamente aceitável.

6. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a reivindicação 1, em combinação com um portador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6 com a limitação de que R³ é -CH=CH- (*trans*).

8. Composição de acordo com a reivindicação 7 com a limitação de que ambos R e R¹ são metoxi.

9. Composição de acordo com a reivindicação 7 com a limitação de que ambos R e R¹ são hidroxí.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que o composto é (*E*)-6-hidroxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno ou um sal deste farmacêuticamente aceitável.

11. Uso de um composto tal como reivindicado na reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para aliviar os sintomas do síndrome pós-menopausa na mulher.

12. Uso tal como reivindicado na reivindicação 11, em que o sintoma do síndrome pós-menopausa é seleccionado de osteoporose ou uma doença cardiovascular.

13. Uso tal como reivindicado na reivindicação 12, em que a doença cardiocascular é a hiperlipidemia.

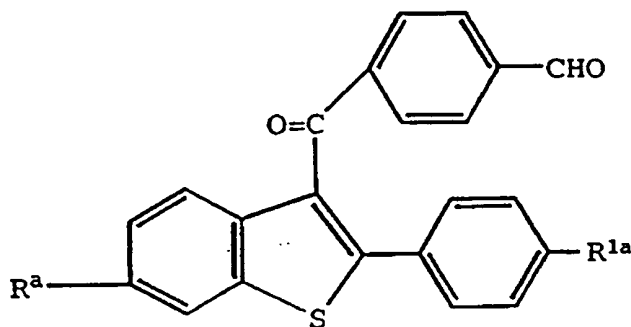
14. Uso tal como reivindicado na reivindicação 11, com a limitação de que R^3 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans).

15. Uso de acordo com a reivindicação 14 com a limitação de que ambos R e R^1 são metoxi.

16. Uso de acordo com a reivindicação 14 com a limitação de que ambos R e R^1 são hidroxí.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o composto é (*E*)-6-hidroxi-3-[4-(2-carboxivinil)benzoil]-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno ou um sal deste farmacêuticamente aceitável.

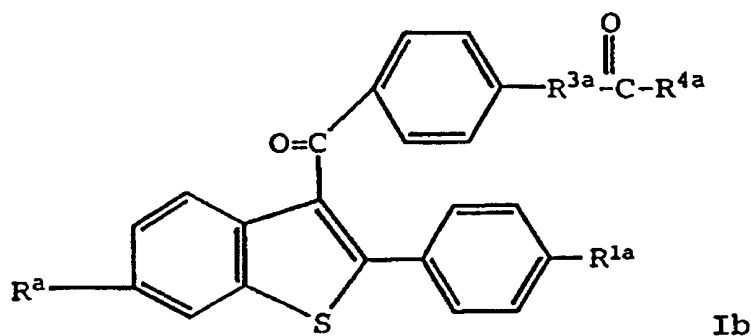
18. Composto de fórmula



em que cada um de R^a e R^{1a} é independentemente hidrogénio, alcoxi C_1-C_4 , alcanoiloxi C_2-C_6 , benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C_1-C_4 , ou alcoxi de cadeia curta C_1-C_4 , alcóxicarboniloxi C_1-C_5 , ou alquilsulfoniloxi C_4-C_6 .

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que ambos R^a e R^{1a} representam metoxi.

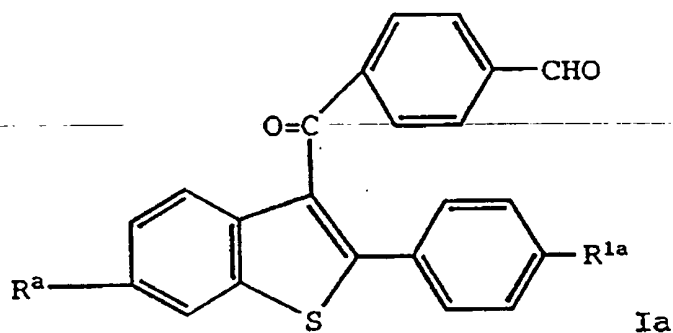
20. Método para a preparação de um composto de Fórmula Ib:



em que cada um de cada um de R^a e R^{1a} é independentemente hidrogénio, alcoxi C_1-C_4 , alcanoiloxi C_2-C_6 , benzoiloxi, benzoiloxi substituído tendo 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo, alquilo de cadeia curta C_1-C_4 , ou alcoxi de cadeia curta C_1-C_4 , alcóxicarboniloxi C_1-C_5 , ou alquilsulfoniloxi C_4-C_6 ;

R^{3a} é $-CH=CH-$ (trans); e

R^{4a} é alcoxi C_1-C_4 , que compreende a reacção de um composto de Fórmula Ia



com um carbanião fosfonacetato de trialquilo no seio de um solvente inerte e a uma temperatura de -78°C a 0°C .

21. Processo de acordo com a reivindicação 20 em que ambos R^a e R^{1a} são metoxi.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21 seguido de hidrólise e desprotecção do hidroxilo para se obter o composto (*E*)-6-hidroxi-3-(4-(2-carboxivinil)benzoil)-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno.

Lisboa, 19 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA