



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1404685 E**

(51) Classificação Internacional:

C07F 5/02 (2006.01) **A61K 31/15** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.07.01**

(30) Prioridade(s): **2001.06.29 US 302081**
2002.02.22 US 359467

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.09.25**
001/2007

(73) Titular(es):

GENZYME CORPORATION
153 SECOND AVENUE WALTHAM, MA 02451 US

(72) Inventor(es):

CHAD CORI HUVAL	US
PRADEEP K. DHAL	US
STEPHEN, RANDALL HOLMES-FARLEY	US
W. HARRY MANDEVILLE	US
XINHUA LI	US

(74) Mandatário:

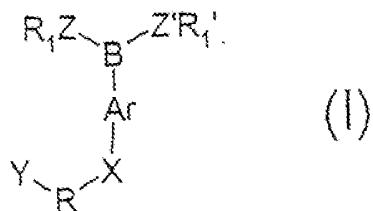
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ÁCIDOS ARILBORÓNICOS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE**

(57) Resumo:

RESUMO**"Ácidos arilborónicos para o tratamento da obesidade"**

Revela-se um composto de ácido fenilborónico representado pela fórmula estrutural (I):



Ar é um grupo arilo substituído ou não substituído. Z e Z' são independentemente $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ ou $-\text{S}-$. X é um grupo que atrai electrões. R é um grupo hidrocarboneto onde se retirou um $-\text{H}$ (hidrocarbilo) de cadeia linear substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um ou mais grupos de ligação amina, amónio, éter, tioéter ou fenileno e Y é $-\text{H}$, uma amina, $-\text{[NH-}(\text{NH}_2)_q\text{]}-\text{NH}_2$, halogéneo, $-\text{CF}_3$, tiol, amónio, álcool, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$ ou um grupo fosfónio ligado covalentemente à posição terminal de R. Cada $-\text{NH-}$ em $-\text{[NH-}(\text{CH}_2)_q\text{]}_r\text{-NH}_2$ é opcionalmente N-alquilado ou N,N-di-alquilado e $-\text{NH}_2$ em $-\text{[NH-}(\text{CH}_2)_q\text{]}_r\text{-NH}_2$ é opcionalmente N-alquilado, N,N-dialquilado ou N,N,N-trialquilado. q é um inteiro de 2 a cerca de 10 e r é um inteiro de 1 a cerca de 5. R₁ e R_{1'} são independentemente $-\text{H}$, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído, ou, em conjunto, são um grupo alquíleno C₂-C₅ substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um grupo de ligação amina $[-\text{N}^+(\text{R}^{1a})-]$. Cada R₁, é de fórmula estrutural (I) e é de preferência $-\text{H}$. R^{1a} é $-\text{H}$, alquilo, alquilo substituído, fenilo ou fenilo substituído. Também se revela um método para o tratamento da obesidade num sujeito através da administração de uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula estrutural (I) e uma composição farmacêutica compreendendo o composto e um transportador ou um diluente farmaceuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO

"Ácidos arilborónicos para o tratamento da obesidade"

ANTECEDENTES DO INVENTO

A obesidade humana é um problema de saúde reconhecido com aproximadamente noventa e sete milhões de pessoas consideradas clinicamente obesas nos Estados Unidos. Têm sido usadas várias aproximações químicas no tratamento da obesidade. Numa dessas aproximações, administra-se aos doentes obesos um medicamento que inibe as lipases. As lipases são enzimas chave no sistema digestivo, as quais quebram os diglicéridos e os triglicéridos em monoglicéridos e ácidos gordos. Os diglicéridos e os triglicéridos possuem um conteúdo altamente calórico mas não são absorvidos pelo intestino delgado até se partirem pelas lipases. Por esse motivo, a inibição dentro do sistema digestivo resulta numa redução da absorção da gordura e consequentemente numa diminuição da absorção calórica. O XENICAL é um exemplo de um inibidor de lipase comercialmente disponível que se usa para tratar a obesidade.

Hall et al. em *Environ. Health Perspect. Suppl.* (1994), 102 (Suppl. 7), 21-30, revelam as propriedades hipo-lipidémicas, antiobesidade, anti-inflamatórias, anti-osteoporóticas e antineoplásicas dos carboxiboranos de amina.

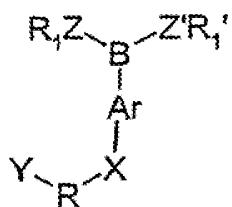
Há ainda uma necessidade, todavia, de inibidores de lipase melhorados. Por exemplo, a administração de inibidores de lipase resulta em fezes com um conteúdo elevado em gordura ou óleo dos diglicéridos e dos triglicéridos não digeridos. A dispersão do óleo a partir das fezes é um efeito secundário desagradável que ocorre muitas vezes quando as fezes possuem um conteúdo elevado em gordura ou óleo. Refere-se esta situação como "fezes oleosas" ou "fezes com fuga". Relatou-se no Pedido U.S. nº 09/166453 que os polímeros aglutinantes de gordura, quando co-administrados com os inibidores de lipase, podem-se ligar com ou "estabilizar" o óleo e por esse meio reduzir ou eliminar a dispersão do óleo das fezes. Será desejável

desenvolver um único composto que seja ambos um inibidor de lipase e um aglutinante de gordura. Adicionalmente, um inibidor de lipase deverá ser absorvido o mínimo nos intestinos para se evitar os efeitos secundários sistémicos. Outras características desejáveis incluem a facilidade e a economia do fabrico.

RESUMO DO INVENTO

O presente invento aponta para novos ácidos arilborónicos e seus derivados os quais são inibidores eficazes de lipase (Exemplos 11 e 12). Muitos destes compostos ligam-se prontamente a polímeros aglutinantes de gordura compreendendo funcionalidades de álcool ou de diol por meio de ligações de éster boronato, tioéster boronato e/ou boroamida. Acredita-se que estas ligações se hidrolisam *in vivo*, resultando por esse meio a libertação de um inibidor de lipase e de um polímero aglutinante de gordura no tracto gastrointestinal. Baseados nestas descobertas, revelam-se aqui novos ácidos arilborónicos e seus derivados, composições farmacêuticas compreendendo estes ácidos arilborónicos e derivados e métodos de tratamento de obesidade com um novo ácido arilborónico ou um seu derivado. O invento relaciona-se com um composto, como definido na reivindicação 1. Definem-se mais concretizações nas reivindicações de 2 a 14.

Um aspecto do presente invento é o uso do composto representado pela fórmula estrutural (I), como definido na reivindicação 15;



(I).

onde

Z e Z' são independentemente $-O-$, $-NH-$ ou $-S-$. De preferência, Z e Z' são ambos $-O-$;

Ar é um grupo arilo substituído (por exemplo, monossubstituído ou polissubstituído) ou não substituído;

X é um grupo que atrai electrões;

R é um grupo hidrocarboneto onde se retirou um $-H$ (hidrocarbilo) de cadeia linear substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um ou mais grupos de ligação amina, amónio, éter, tioéter ou feníleno e Y é $-H$, uma amina, $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$, halogéneo, $-CF_3$, tiol, amónio, $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$ ou um grupo fosfónio ligado covalentemente à posição terminal de R . De preferência, quando Y é $-H$ e R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, então R possui de 1 a 30 átomos de carbono, de preferência de 4 a 30 átomos de carbono, (em maior preferência de 6 a 30 átomos de carbono e ainda em maior preferência de 8 a 30 átomos de carbono e ainda em maior preferência de 10 a 30 átomos de carbono). Cada $-NH-$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ é opcionalmente N -alquilado ou N,N -dialquilado e $-NH_2$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ é opcionalmente N -alquilado, N,N -dialquilado ou N,N,N -trialquilado;

R_1 e R_1' são independentemente $-H$, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído, ou, em conjunto, são um grupo alquíleno C_2-C_5 substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um grupo de ligação amina $[-N^+(R^{1a})-]$. De preferência, R_1 e R_1' , na fórmula estrutural (I) são ambos $-H$;

R^{1a} é $-H$, alquilo, alquilo substituído, fenilo ou fenilo substituído;

q é um inteiro de 2 a 10 e r é um inteiro de 1 a 5.

Uma outra concretização do presente invento é uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 27; definem-se mais concretizações nas reivindicações 28 e 29. A composição farmacêutica compreende o composto acima descrito e um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica compreende uma concentração eficaz do composto.

Uma outra concretização do presente invento é um método de remoção de gordura do tracto gastrointestinal (ou de

inibição da absorção da gordura no tracto gastrointestinal) de um sujeito com necessidade de tal tratamento (por exemplo, o tratamento de obesidade num sujeito). O método compreende o passo de administração ao sujeito de uma quantidade eficaz do composto acima descrito.

Os ácidos arilborónicos e os derivados dos ácidos arilborónicos do presente invento são potentes inibidores de lipase. Por conseguinte, são eficazes no tratamento da obesidade. Além disso, muitos destes compostos podem-se ligar a polímeros aglutinantes de gordura. Podem-se também usar estes polímeros funcionalizados com boro para tratar a obesidade, mas eles possuem a vantagem de não causar as "fezes oleosas" normalmente associadas aos inibidores de lipase. Os ácidos arilborónicos e os derivados dos ácidos arilborónicos aqui revelados são por conseguinte precursores destas drogas poliméricas melhoradas.

DESCRÍÇÃO BREVE DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma exposição esquemática da síntese do cloreto do ácido 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)-3-fluorofenilborónico (6).

A Figura 2 é uma exposição esquemática da síntese do ácido 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetradecil)-2,5-difluorofenilborónico (11).

A Figura 3 é uma exposição esquemática da síntese do cloreto do éster 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotri-decil)-2,5-difluorofenilboronato de neopentilglicolato (14).

As Figuras 4A-4F são uma compilação das fórmulas estruturais representando os ácidos borónicos do presente invento. R na Figura 4 é um grupo alquilo C_{12} de cadeia linear.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Descreve-se abaixo o invento com respeito aos ácidos arilborónicos e aos ésteres de arilboronato, isto é, onde Z e Z' são ambos -O-. Será para ser entendido que estas

descrições se aplicam às boroamidas e tioésters de boronato correspondentes, isto é, quando um ou ambos dos Z e Z' são -NH- ou -S-.

Ar na fórmula estrutural (I) está substituído ou não substituído. Ar está "substituído" quando compreende pelo menos um substituinte em adição ao grupo do ácido borónico e ao grupo -X-R-Y. Os substituintes apropriados são como os descritos abaixo para os grupos arilo.

-X- é um grupo que atrai electrões. Como aqui usado, um "grupo que atrai electrões" é um substituinte o qual resulta num anel fenilo que possui menos densidade electrónica quando o grupo está presente do que quando está ausente. Os grupos que atraem electrões possuem um valor de sigma de Hammet maior do que um (ver, por exemplo, C. Hansch, A. Leo e D. Hoeckman, *"Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic and Steric Constants"*, American Chemical Society (1995), pp. 217-232). Os exemplos de valores apropriados para x incluem -CHZ"-, -CZ"2-, -COO-, -CON(R^{1b})-, -CO- ou -SO₂-. Outros valores apropriados de x incluem -S(O)- e -S(O)₂O-. Z" é um halogéneo e R^{1b} é -H, alquilo ou alquilo substituído (de preferência -R-Y). Nos compostos do presente invento, substitui-se de preferência o anel fenilo A com um ou mais grupos que atraem electrões em adição ao -X-. Os exemplos apropriados incluem halogéneos, -NO₂ e -CN; o flúor é um exemplo preferido.

Um "grupo hidrocarbilo de cadeia linear" é um grupo alquíleno, isto é, -(CH₂)_x- onde x é um inteiro positivo (por exemplo, de 1 a cerca de 30), de preferência entre 6 e cerca de 30, em maior preferência entre cerca de 6 e cerca de 15. Um "grupo de ligação" refere-se a um grupo funcional o qual substitui um metíleno num hidrocarbilo de cadeia linear. Os exemplos para grupos de ligação apropriados incluem um alceno, alcino, feníleno, éter (-O-), tioéter (-S-), amina [-N⁺(R^a)-] ou amónio [-N⁺(R^aR^b)-]. R^a e R^b são independentemente -H, alquilo, alquilo substituído, fenilo, fenilo substituído, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo heterocíclico não aromático contendo azoto. De preferência, R^a e R^b não são -H. Em maior preferência, R^a e R^b são ambos grupos alquilo e mesmo em

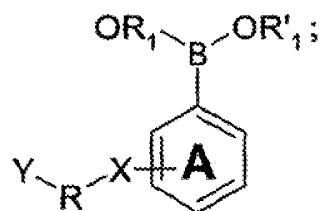
maior preferência, ambos metilo. R^a e R^b podem ser o mesmo ou diferentes, mas são de preferência o mesmo.

Os termos "posição terminal" ou "término" referem-se ao carbono do grupo metileno do grupo hidrocarbilo de cadeia linear mais distante do Ar. Referem-se aqui os substituintes na posição terminal de um grupo hidrocarbilo de cadeia linear como "substituintes terminais". Como acima referido, um número de compostos do presente invento possui um grupo amina ($-\text{NR}^c\text{R}^d$) ou amónio ($-\text{N}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{R}^e$) como um substituinte terminal do grupo hidrocarbilo representado por R . R^c , R^d e R^e num grupo amónio são independentemente $-\text{H}$, alquilo, alquilo substituído, fenilo, fenilo substituído, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo heterocíclico não aromático contendo azoto. De preferência, R^c , R^d e R^e não são $-\text{H}$. Em maior preferência, R^c , R^d e R^e são todos grupos alquilo (isto é, um grupo trialquilamónio) e mesmo ainda em maior preferência, todos metilo (isto é, um grupo trimetilamónio). R^c , R^d e R^e podem ser o mesmo ou diferentes, mas de preferência são todos o mesmo.

Num exemplo selecciona-se o Y tal que YH é uma molécula pequena de poliamina ($\text{H}-[\text{NH}-\text{(CH}_2\text{)}_q]_r-\text{NH}_2$) tal como espermina, espermidina, 1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano ou 1,4-diaminobutano. Opcionalmente, um ou mais grupos da amina secundária podem ser opcionalmente N -alquilados ou N,N -dialquilados; a amina primária é opcionalmente N -alquilada, N,N -dialquilada ou N,N,N -trialquilada.

Um "grupo hidrocarbilo substituído" possui um ou mais substituintes ligados numa ou em mais outras posições além da posição terminal. Os substituintes apropriados são aqueles os quais não baixam significativamente a habilidade de inibição da lipase ou a habilidade da ligação da gordura ao polímero, por exemplo, não baixam nenhuma actividade em mais do que um factor de cerca de dois. Os exemplos de substituintes apropriados incluem alquilo C_1-C_3 de cadeia linear ou ramificada, haloalquilo C_1-C_3 de cadeia linear ou ramificada, $-\text{OH}$, halogéneo ($-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$ e $-\text{F}$), $-\text{O}(\text{alquilo } C_1-C_3$ de cadeia linear ou ramificada) ou $-\text{O}(\text{haloalquilo } C_1-C_3$ de cadeia linear ou ramificada).

Numa concretização preferida, representa-se o composto do presente invento pela fórmula estrutural (II):

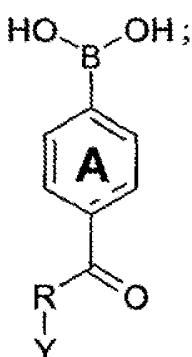


(II).

O anel fenilo A é substituído ou não substituído. O anel fenilo A é “substituído” quando compreende pelo menos um substituinte em adição ao do grupo do ácido borónico e ao do grupo -X-R-Y. Os substituintes apropriados são como descritos abaixo para os grupos arilo.

Os R, R₁, R'₁, X e Y na fórmula estrutural (II) são como descritos para a fórmula estrutural (I). De preferência, -X-R-Y está na posição para em relação ao -B(OR₁)(OR'₁).

Numa concretização mais preferida, representa-se o composto do presente invento pela fórmula estrutural (III):



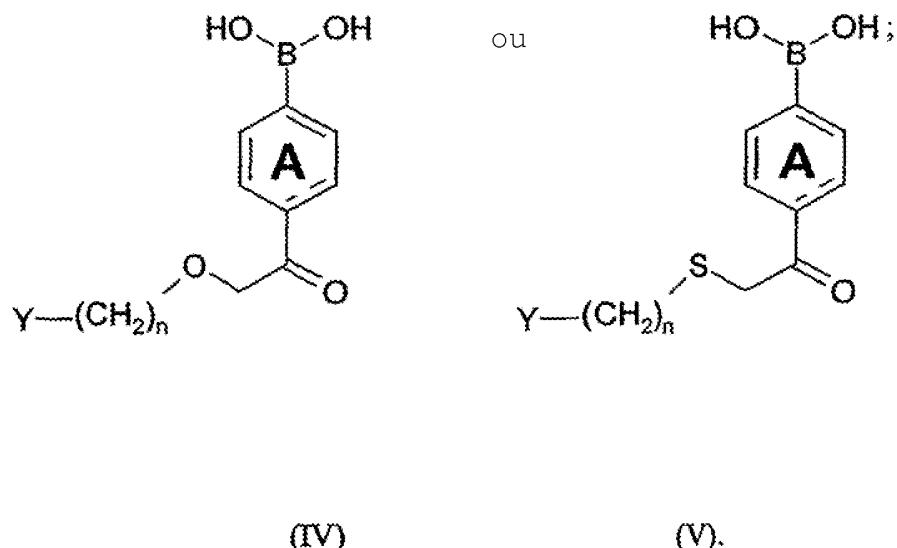
(III).

O anel fenilo A, R e Y na fórmula estrutural (III) são como descritos acima para a fórmula estrutural (II). O anel fenilo A é de preferência substituído com zero, um ou mais grupos que atraem electrões independentemente seleccionados representados por R₂.

O R nas fórmulas estruturais (II) e (III) é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um ou mais grupos de ligação éter, tioéter, fenileno, amina ou amónio. Os grupos de ligação preferidos para R nas fórmulas estruturais (II) e (III) são o éter ou o tioéter. Em alternativa, R nas fórmulas estruturais (II) e (III) é o -CH₂-O[-(CH₂)_pO]_m-(CH₂)_p- ou o -CH₂-S[-(CH₂)_pO]_m-(CH₂)_p-; p é 2 ou 3; e m é um inteiro de 1 a 8.

O Y nas fórmulas estruturais (II) e (III) é de preferência um grupo amina ou amónio covalentemente ligado à posição terminal de R, em maior preferência um grupo trialquilamónio ligado à posição terminal de R e ainda em maior preferência um grupo trimetilamónio ligado à posição terminal de R.

Numa concretização mais preferida, representa-se o composto do presente invento pela fórmulas estruturais (IV) e (V) :



O anel fenilo A nas fórmulas estruturais (IV) e (V) é como descrito para as fórmulas estruturais (II)-(III) .

O Y nas fórmulas estruturais (IV) e (V) é um grupo trialquilamónio.

n é um inteiro desde cerca de 6 a cerca de 30, de preferência desde cerca de 6 a cerca de 15.

De preferência, nas fórmulas estruturais (IV) e (V), o Y é o trimetilamónio, o anel fenilo A é substituído com um ou dois grupos flúor e n é como definido acima. Os exemplos dos padrões de substituição apropriados para o anel fenilo A incluem 3-fluoro e 2,5-difluoro, onde se considera o carbono ligado ao boro como sendo o carbono um.

Também se incluem no presente invento os ésteres boronato dos ácidos borónicos representados pelas fórmulas estruturais (III)-(V). Obtém-se um éster boronato através da substituição de um ou ambos os átomos de hidrogénio do ácido borónico por R₁, como descrito nas fórmulas estruturais (I) e (II). Acredita-se que os ésteres boronato se hidrolisam no tracto gastrointestinal para se formar ácidos borónicos, os quais então actuam como inibidores de lipase.

Também se incluem no presente invento as boroamidas e os tioésteres boronato correspondendo aos ésteres boronato descritos no parágrafo anterior. Obtém-se a boroamida ou o tioéster boronato através de se substituir independentemente um ou ambos os átomos de oxigénio do éster boronato por -S- ou -NH-.

Como aqui usado, os grupos alifáticos incluem os hidrocarbonetos de cadeia linear C₁-C₃₀, ramificada ou cíclica (de preferência C₁-C₁₅) os quais são completamente saturados ou os quais contêm uma ou mais unidades de insaturação. Os grupos alifáticos preferidos são completamente saturados e acíclicos, isto é, são grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada ou grupos alquíleno. Os substituintes apropriados para um grupo alifático são aqueles que não baixam significativamente a habilidade de inibição da lipase no composto, por exemplo, não baixam nenhuma actividade em mais do que um factor de cerca de dois. Os exemplos incluem -OH, halogéneo (-Br, -Cl, -I e -F), -O(R'), -O-CO-(R'), -CN, -NO₂, -COOH, =O, -NH₂, -NH(R'),

$-N(R')_2$, $-COO(R')$, $-CONH_2$, $-CONH(R')$, $-CON(R')_2$, $-SH$ e $-S(R')$. Cada R' é independentemente um grupo alquilo ou um grupo arilo. Um grupo alifático substituído pode possuir mais do que um substituinte.

Os grupos arilo incluem os grupos aromáticos carbocíclicos tais como fenilo e naftilo, os grupos heteroarilo tais como imidazolilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazol, oxazolilo e sistemas de anel aromático policíclico fundido nos quais um anel aromático carboxílico ou um anel heteroarilo se funde com um ou mais outros anéis heteroarilo (por exemplo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzoxazol, benzimidazol e quinolinilo). Os substituintes apropriados para um grupo arilo são aqueles que não baixam significativamente a habilidade de inibição da lipase no composto, por exemplo, não baixam nenhuma actividade em mais do que um factor de cerca de dois. Os exemplos incluem alquilo, alquilo halogenado, $-OH$, halogéneo ($-Br$, $-Cl$, $-I$ e $-F$), $-O(R')$, $-O-CO-(R')$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$, $-COO(R')$, $-CONH_2$, $-CONH(R')$, $-CON(R')_2$, $-SH$ e $-S(R')$. Cada R' é independentemente um grupo alquilo ou um grupo arilo. Um grupo arilo substituído pode possuir mais do que um substituinte.

Os anéis heterocíclicos não aromáticos contendo azoto são anéis carboxílicos não aromáticos os quais incluem pelo menos um átomo de azoto e, opcionalmente, um ou mais outros heteroátomos tais como oxigénio ou enxofre no anel. O anel pode ter cinco, seis, sete ou oito membros. Os exemplos incluem morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo e piperidinilo.

Também se incluem no presente invento os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos revelados. Por exemplo, os compostos que possuem grupos funcionais ácidos podem estar presentes na forma aniónica, ou de base conjugada, em combinação com um catião. Os catiões apropriados incluem os iões de metal alcalino, tais como os iões de sódio e de potássio, os iões de alcalino-terrosos, tais como os iões de cálcio e de magnésio, e os iões de

amónio não substituídos e substituídos (primário, secundário, terciário e quaternário). Os compostos que possuem grupos básicos tais como aminas podem estar presentes numa forma protonada em conjunto com um contra-anião farmaceuticamente aceitável, tais como cloreto, brometo, acetato, formiato, citrato, ascorbato, sulfato ou fosfato. De uma maneira semelhante, os grupos amónio compreendem um contra-anião farmaceuticamente aceitável. Os grupos de ácido borónico podem reagir com os aníões tais como hidróxido, alcóxido ou carboxilato de sódio ou de potássio, para se formar um sal como $-B^-(OH)_3Na^+$, $-B^-(OH)_3K^+$, $-B^-(OH)_2(OCH_3)Na^+$, $-B^-(OH)_2(OCH_3)K^+$, $-B(OH)_2(OCOCH_3)Na^+$, $-B(OH)_2(OCOCH_3)K^+$, e similares.

Um "sujeito" é de preferência um mamífero, tal como um humano, mas também pode ser um animal de companhia (por exemplo, cães, gatos e semelhantes), animais de quinta (por exemplo, vacas, carneiros, porcos, cavalos, e semelhantes) ou animais de laboratório (por exemplo, ratos, murganhos, porquinhos-da-índia, e semelhantes) com necessidade de tratamento da obesidade.

Os compostos do presente invento são apropriados como um medicamento para promover a redução de peso em sujeitos porque inibem as lipases no tracto gastrointestinal. De tal modo, administram-se os compostos de uma maneira apropriada para chegarem ao tracto gastrointestinal durante a digestão. Por esse motivo administram-se de preferência oralmente até cerca de uma hora antes de uma refeição e até cerca de uma hora posteriormente a uma refeição. São também possíveis modos alternativos de administração, incluindo a administração rectal, nasal, pulmonar e tópica.

Administram-se os compostos do presente invento para inibir a absorção de gordura no tracto gastrointestinal (ou para promover a remoção da gordura do tracto gastrointestinal). Por conseguinte, podem-se também usar de um modo vantajoso no tratamento ou numa ou em mais das seguintes condições: obesidade, diabetes *mellitus* do Tipo II (não dependente de insulina), tolerância enfraquecida à glucose, hipertensão, trombose coronária, ataque, síndromas de lípidos, hiperglicemias, hipertrigliceridemia,

hiperlipidemia, apneia do sono, hérnia hiatal, refluxo no esófago, osteoartrite,gota, cancros associados com o ganho de peso, cálculos biliares, pedras nos rins, hipertensão pulmonar, infertilidade, doença cardiovascular, peso acima do normal, e níveis de lípidos acima do normal; ou quando o sujeito poderá beneficiar de uma adesão reduzida de plaquetas, perda de peso após uma gravidez, níveis de lípidos diminuídos, níveis de ácido úrico diminuídos, ou níveis de oxalato diminuídos. Um sujeito com uma ou mais destas condições diz-se estar "em necessidade de tratamento" com um agente que inibe a absorção da gordura a partir do tracto gastrointestinal.

Podem-se administrar os compostos a sujeitos em conjunto com um transportador farmaceuticamente aceitável como parte de uma composição farmacêutica para o tratamento da obesidade. As formulações variam de acordo com a via de administração seleccionada, mas são tipicamente cápsulas, comprimidos ou pós para a administração oral. Também são possíveis as soluções e as emulsões. Os transportadores farmacêuticos apropriados podem conter ingredientes inertes os quais não interactuam com o composto. Podem-se empregar as técnicas padrão de formulação farmacêutica, tais como as descritas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA. Os métodos para encapsular as composições (tais como num revestimento de gelatina dura ou de ciclodextrano) são conhecidos na arte (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Uma "quantidade eficaz" é uma quantidade de composto da qual resulta uma maior extensão na redução de peso ao longo de um período de tempo durante o qual se trata o sujeito com a droga de ácido arilborônico contra a obesidade, comparada com o período de tempo correspondente na ausência de tal tratamento. As dosagens típicas estão na gama desde cerca de 5 mg/dia a cerca de 10 gramas/dia, de preferência desde cerca de 5 mg/dia a cerca de 5 gramas/dia. Pode-se administrar o composto sozinho ou numa composição farmacêutica compreendendo o composto, um transportador ou um diluente aceitável e, opcionalmente, uma ou mais drogas adicionais, tipicamente uma ou mais drogas adicionais para

redução de peso (por exemplo, XENICAL ou MERIDIA). A quantidade precisa de droga a administrar-se a um sujeito será determinada numa base individual e será dependente, pelo menos em parte, das características individuais do sujeito, tais como a saúde em geral, sexo, peso corporal e tolerância a drogas, e o grau de excesso de peso em que o sujeito se encontra e a redução de peso procurada.

Uma "concentração eficaz" é a concentração do composto presente numa composição farmacêutica a qual, quando dividida numa forma de dosagem unitária, proporciona uma quantidade eficaz do composto.

Os compostos de ácido arilborónico do presente invento podem também reagir para se formar ésteres boronato com polímeros farmaceuticamente aceitáveis possuindo grupos álcool ou diol livres e administrados como uma droga polimérica. As reacções para se formar as ligações do éster boronato são bem conhecidas na arte e incluem o refluxo do ácido borónico e do diol num solvente apropriado (por exemplo, álcool, tolueno, cloreto de metíleno, tetra-hidrofurano (THF) ou dimetilsulfóxido (DMSO)). Em alternativa, um ácido arilborónico pode-se transformar num polímero possuindo grupos álcool ou diol livres através de uma reacção de transesterificação, como descrito em D.H. Kinder e M.M. Ames, *Journal of Organic Chemistry*, 52: 2452 (1987) e D.S. Matteson e R. Ray, *Journal of American Chemical Society*, 102: 7590 (1980), estando todos os ensinamentos aqui incorporados por referência.

Acredita-se que o éster boronato destas drogas poliméricas se hidrolise no tracto gastrointestinal e liberte o ácido arilborónico, o qual pode actuar inibindo as enzimas lipases. De preferência, o polímero é um polímero aglutinante de gordura. Depois da hidrólise do éster arilboronato para se libertar o ácido arilborónico, o polímero aglutinante de gordura fica então disponível para absorver os diglicéridos e os triglicéridos que permanecem por digerir como um resultado da inibição das enzimas de lipase através do ácido arilborónico libertado. Minimiza-se ou elimina-se por esse meio o efeito secundário indesejável das "fezes oleosas" através do uso destas drogas

poliméricas. Os "polímeros aglutinantes de gordura" são polímeros que absorvem, ligam-se ou associam-se de outra maneira com a gordura inibindo por esse meio (parcialmente ou completamente) a digestão, a hidrólise ou a absorção da gordura no tracto gastrointestinal e/ou facilitam a remoção da gordura do corpo antes da digestão. Os polímeros aglutinantes de gordura compreendem geralmente uma ou mais regiões de ligação a gorduras. As "regiões de ligação a gorduras" incluem uma região carregada positivamente e, opcionalmente, uma região hidrofóbica, ou uma região a qual é carregada positivamente e hidrofóbica. A região de ligação a gorduras possui uma carga positiva quando a região compreende um grupo iónico tal como uma amina quaternária ou um átomo, por exemplo, o azoto de uma amina, que possui uma carga positiva nas condições presentes no tracto gastrointestinal. Descreve-se a ligação dos inibidores de lipase de ácido arilborónico aos polímeros aglutinantes de gordura e o uso destes polímeros como drogas antiobesidade no Pedido Provisório U.S. co-pendente nº de série: 60/302221, intitulado "*Aryl Boronate Functionalized Polymers for Treating Obesity*", classificado em 29 de Junho de 2001, e no Pedido Provisório U.S. nº de série: 60/359473, intitulado "*Aryl Boronate Functionalized Polymers for Treating Obesity*", classificado em 22 de Fevereiro de 2002. Todos os ensinamentos destes Pedidos estão aqui incorporados por referência.

Descreve-se a preparação dos compostos representativos de ácido fenilborónico nos Exemplos 1-10 e mostra-se esquematicamente nas Figuras 1-3. Uma pessoa com uma pericia normal na arte será capaz de seleccionar os materiais de partida apropriados para se obter o ácido arilborónico desejado e, quando se levarem a cabo estas reacções com materiais de partida diferentes, modificar as condições da reacção, se necessário, usando não mais do que a experimentação de rotina. Por exemplo, pode-se substituir a 4-bromoacetofenona na Figura 2 (Composto 7) por qualquer composto de arilo apropriado substituído com bromo ou iodo e acetilo. Por exemplo, o 2-acetil-5-bromotiofeno está comercialmente disponível a partir da Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. O comprimento do grupo hidrocarbilo nos ácidos arilborónicos pode variar de acordo com o comprimento

do 1,ω-alcanotioálcool.

Mostram-se na Figura 4 os ácidos borónicos representativos do presente invento que se prepararam de acordo com os métodos descritos nos exemplos.

Ilustra-se ainda mais o invento através dos Exemplos seguintes, que não foram destinados a ser limitantes de modo algum.

EXEMPLIFICAÇÃO

Exemplo 1

Cloreto de ácido 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)-3-fluorofenilborónico (6)

Mostra-se esquematicamente a síntese do Composto (6) na Figura 1. Proporciona-se abaixo uma descrição detalhada do procedimento.

Passo 1. Síntese do ácido 4-acetil-3-fluorofenil-borónico (1).

Carregou-se um balão de fundo redondo de 3 litros de 3 tubuladuras seco na estufa (ajustado com uma admissão de azoto, um funil de adição e uma cabeça de agitação) com 50 gramas (0,25 moles) de brometo de 4-ciano-3-fluorofenilo. Adicionou-se ao balão o tetra-hidrofurano anidro (200 mililitros) resultando uma solução límpida. Arrefeceu-se a solução até 0°C usando um banho de gelo. A esta temperatura, adicionaram-se lentamente 125 mililitros de uma solução de CH_3MgBr a 3,0 M em éter (1,5 equivalentes, 0,375 moles) ao balão reaccional usando um funil de adição. Deixou-se a mistura reaccional a aquecer lentamente até à temperatura ambiente e agitou-se durante 48 horas. A Cromatografia de Camada Fina (TLC) indicou que se consumiu o material de partida. Após 48 horas, arrefeceu-se a reacção até -78°C usando um banho de isopropanol/gelo seco. A -78°C, adicionaram-se à mistura reaccional 50 mililitros de uma solução de butílio em hexano a 10,0 M (2,0 equivalentes, 0,5 moles) com agitação contínua. Juntaram-se 400 mililitros adicionais de THF para se assegurar que a mistura reaccional estava homogénea e estava bem agitada. Agitou-se a mistura

reaccional a -78°C durante 3 horas. Juntaram-se lentamente à mistura reaccional 170 mililitros de trimetilborato (6,0 equivalentes, 1,5 moles) usando um funil de adição e manteve-se a temperatura a -78°C. Enquanto se agitava, permitiu-se à mistura reaccional que aquecesse até temperatura ambiente durante a noite. Monitorizou-se o progresso da reacção por TLC. Após o arrefecimento da mistura reaccional até 0°C (usando um banho de gelo) transferiram-se os conteúdos para dentro de um copo de 5 litros. Lavou-se o balão com 100 mililitros de metanol e combinaram-se os líquidos de lavagem com a mistura reaccional. Adicionaram-se lentamente à mistura reaccional 500 mililitros de HCl 1 N. Subsequentemente, levou-se o pH da mistura para 4 através da adição de HCl concentrado. Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas. Removeu-se o solvente orgânico através de um evaporador rotativo. Extraiu-se o conteúdo aquoso concentrado com éter (250 mililitros×6). Lavou-se a camada orgânica combinada com uma solução de água salgada (200 mililitros×2) e secou-se sobre MgSO₄. Após a filtração, removeu-se o éter através de um evaporador rotativo. Recristalizou-se o resíduo a partir de água quente dando origem a um sólido quase branco. Rendimento: 22 gramas (50%).

Passo 2. Síntese do ácido 4-(2'-bromoacetil)-3-fluoro-fenil-borónico (2).

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mililitros de 3 tubuladuras seco na estufa com 5 gramas (27,4 milimoles) de ácido 4-acetil-3-fluorofenilborónico e 25 mililitros de metanol sob uma atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a solução até 0°C usando um banho de gelo. Adicionou-se a esta solução 0,2 mililitros (0,55 equivalentes) de ácido acético glacial. Num erlenmeyer de 100 mililitros foram introduzidos 1,27 mililitros (3,95 gramas, 24 milimoles, 0,9 equivalentes) de bromo dissolvido em 4 mililitros de metanol frio. Adicionou-se gota a gota a solução de bromo à solução supra mencionada a 0°C usando um funil de adição. Com a adição de Br₂, a solução tornou-se lentamente cor de laranja claro e finalmente passou a cor de laranja escuro quando a adição foi completa. Após cerca de 5-6 horas, monitorizou-se o progresso da reacção através de RMN. Dependendo do

progresso da reacção, adicionaram-se mais 10 a 20 por cento (em percentagem molar) de bromo depois de se arrefecer a solução até 0°C. O tempo total da reacção foi aproximadamente de 24 horas.

Após completar-se a reacção, removeu-se o solvente usando um evaporador rotativo. Dissolveu-se o resíduo em 200 mililitros de acetato de etilo. Lavou-se com água desionizada (50 mililitros×3) e com água salgada (50 mililitros×2). Recolheu-se a camada orgânica e secou-se sobre sulfato de sódio anidro durante 1 hora. Filtrou-se a solução e removeu-se o solvente usando um evaporador rotativo. Recristalizou-se o resíduo a partir de acetato de etilo quente. Rendimento: 7 gramas (97%).

Passo 3. Síntese do ácido 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)-3-fluorofenilborónico (3).

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mililitros de 3 tubuladuras seco na estufa com 5 gramas (19,15 milímoles) de ácido 4-(2'-bromoacetil)-3-fluorofenilborónico (2) e 50 mililitros de THF anidro. Desarejou-se a solução com N₂ durante pelo menos 30 minutos. Adicionou-se a esta solução 3,9 gramas (19,15 milímoles, 1 equivalente) de 11-mercaptopoundecanol. Enquanto se agita sob N₂, juntaram-se lentamente 6,62 mililitros (38,3 milímoles, 2 equivalentes) de di-isopropiletilamina. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 24 horas sob uma atmosfera de azoto. Monitorizou-se o progresso da reacção através de TLC e de RMN (após se lavar a aliquote com HCl 1 N). Se a reacção não foi completa, juntou-se mais 11-mercaptopoundecanol adicional (o necessário) e permitiu-se à reacção que continuasse por mais 24 horas. Após se completar a reacção, evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em 200 mililitros de acetato de etilo e lavou-se com água (50 mililitros×3), com HCl 1 N (50 mililitros×3) e com água salgada (50 mililitros×2). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro durante 1 hora. Após a filtração, removeu-se o solvente através de um evaporador rotativo. Recristalizou-se o resíduo a partir de acetato de etilo. Rendimento: 5 gramas (72%).

Passo 4. Síntese do ácido 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)-3-fluorofenilborónico protegido com neopentilglicol (4).

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mililitros de 3 tubuladuras seco na estufa com 5 gramas (13 milímoles) de (3) preparado como mencionado acima. A adição de 100 mililitros de diclorometano anidro produziu uma dispersão. Enquanto se agitava, adicionaram-se a esta dispersão 1,42 gramas (13,65 milímoles, 1,05 equivalentes) de neopentilglicol. Após alguns minutos obteve-se uma solução límpida. Aqueceu-se a mistura reacional agitada ao refluxo. Usaram-se um refrigerador e um dispositivo de Dean-Stark para se remover o azeótropo de diclorometano-água. Continuou-se o aquecimento durante cerca de 3 horas.

No final do refluxo, permitiu-se à mistura reacional que arrefecesse até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente usando um evaporador rotativo. Adicionou-se ao resíduo tolueno anidro (50 mililitros) e removeu-se o tolueno usando um evaporador rotativo. Repetiu-se este processo de tratamento com tolueno uma vez mais. Dissolveu-se o resíduo em 5 mililitros de diclorometano e adicionou-se hexano a esta solução (com agitação) até que aparecesse uma turvação (cerca de 150 mililitros). Manteve-se a solução no frigorífico para recristalização. Após algumas horas o produto cristalizou e isolou-se por filtração. Rendimento: 5,13 gramas (87%).

Passo 5. Síntese do ácido 4-(14'-bromo-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)-3-fluorofenilborónico protegido com neopentilglicol (5).

Levou-se a cabo a reacção sob uma atmosfera de N_2 .

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mililitros de 3 tubuladuras seco na estufa com 5,13 gramas (11,33 milímoles) do ácido (4) protegido com neopentilglicol e 50 mililitros de diclorometano anidro sob uma atmosfera de azoto. Adicionaram-se a esta solução 7,52 gramas (22,67 milímoles, 2 equivalentes) de tetrabrometo de carbono. Deixou-se a solução resultante a agitar a 0°C usando um banho de gelo. Adicionou-se lentamente à mistura reacional uma solução de 5,95 gramas

(22,67 milímoles, 2 equivalentes) de trifenilfosfina dissolvida em 10 mililitros de diclorometano anidro usando um funil de adição. Agitou-se a mistura reaccional a 0°C e deixou-se a aquecer lentamente até à temperatura ambiente. O tempo total de reacção foi cerca de 24 horas. No final da reacção adicionaram-se à mistura reaccional 20 mililitros de metanol. Após a agitação durante 1 hora, removeu-se o solvente através de um evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com 200 mililitros de éter dietílico e agitou-se durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Deu-se um outro tratamento de éter ao resíduo da maneira acima mencionada e removeu-se o solvente. Aplicou-se ao resíduo resultante uma cromatografia rápida usando hexano/acetato de etilo (98/2) como sistema de solvente. Após a remoção do solvente, isolou-se o produto como um sólido quase branco. Rendimento: 4,3 gramas (74%).

Passo 6. Síntese do cloreto do ácido 4-(14'-trimetil-amonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)-3-fluorofenilborónico (6).

Carregou-se um balão de fundo redondo de 100 mililitros com 4,3 gramas (8,3 milímoles) do derivado (5) do ácido borónico e 40 mililitros de etanol. Adicionaram-se a esta solução 40 mililitros de uma solução aquosa de trimetilamina (40%, Aldrich). Agitou-se a mistura reaccional a 70°C durante 24 horas. Após arrefecer até temperatura ambiente, removeu-se o etanol através de um evaporador rotativo. Arrefeceu-se a solução aquosa restante até 0°C e juntaram-se lentamente a esta solução agitada 180 mililitros de HCl 1 N. Se ocorre precipitação, adiciona-se algum metanol até que se forme uma solução límpida. Após a agitação durante 5 horas, extraiu-se a solução (turva) com clorofórmio (3×200 mililitros). Recolheram-se as camadas orgânicas e secaram-se sobre sulfato de sódio. Evaporou-se o clorofórmio e dissolveu-se o resíduo em metanol (20 mililitros). Juntou-se à solução de metanol uma solução de cloreto de sódio (a 10% em peso, 200 mililitros) e agitou-se durante 1 hora. Nesta altura, removeu-se o solvente orgânico usando um evaporador rotativo e extraiu-se o composto a partir da solução aquosa com clorofórmio (3×200 mililitros). Recolheram-se as camadas orgânicas e secaram-se sobre sulfato de sódio. Após a filtração, removeu-se o solvente usando um evaporador

rotativo. Adicionou-se ao resíduo 600 mililitros de éter e deixou-se a mistura no frigorífico durante 3 horas. Decantou-se o solvente para se isolar o produto. Rendimento: 2 gramas.

Exemplo 2

Síntese do ácido 2,5-difluoro-4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico (11)

Mostra-se esquematicamente a síntese do Composto (11) na Figura 2. Proporciona-se abaixo uma descrição detalhada do procedimento.

Passo 1. Síntese do 4-bromo-2,5-difluoroacetofenona (7).

Misturou-se o cloreto de alumínio anidro (5 gramas, 37,5 milimoles, 2,4 equivalentes) com o 1-bromo-2,5-difluorobenzeno num balão de fundo redondo seco cheio com azoto e ajustado com um condensador. Aqueceu-se a mistura até 60°C e adicionou-se cloreto de acetilo (1,7 mililitros, 23,3 milimoles, 1,5 equivalentes) através de uma seringa. O sólido húmido amarelo alterou-se então para uma solução escarlate e aqueceu-se até 90°C durante 1 hora. Deitou-se a mistura reaccional sobre 38 gramas de gelo, adicionou-se HCl (3 mililitros, 37% de concentração) e extraiu-se a mistura com éter. Secou-se o material bruto sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Purificou-se o material bruto através de cromatografia em coluna ou destilou-se. Obteve-se o produto (1,2 gramas, 31%) como um óleo amarelo.

Passo 2. Síntese do ácido 4-acetil-2,5-difluorofenilborónico protegido com neopentilglicol (8).

Adicionou-se o aduto de dicloro[(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II) e de diclorometano (1,7 gramas, 2,3 milimoles, 5% molar) a uma suspensão de 4-bromo-2,5-difluoroacetofenona (7) (10,5 gramas, 46,38 milimoles, 1 equivalente), bis(neopentilglicolato) de diboro (12,57 gramas, 55,65 milimoles, 1,2 equivalentes) e acetato de potássio (13,66 gramas, 139,13 milimoles, 3 equivalentes) em DMSO anidro (100 mililitros). Aqueceu-se a suspensão até 80°C sob azoto durante 1 hora (*J. of Org. Chem.*, 60: 7508

(1995)). Após 1 hora, a TLC mostrou uma conversão total do material de partida e deixou-se a mistura reaccional a arrefecer e extraiu-se com tolueno, lavou-se três vezes com água e secou-se sobre sulfato de magnésio. Usou-se uma cromatografia rápida de coluna para se purificar o material bruto (4,2 gramas, 32%).

Passo 3. Síntese do ácido 4-(2'-bromoacetil)-2,5-di-fluoro-fenilborónico protegido com neopentilglicol (9).

Dissolveu-se o éster borónico (8) (4,1 gramas, 14,93 milímoles, 1 equivalente) em cloreto de metileno (50 mililitros) e arrefeceu-se até -10°C. Adicionou-se o ácido acético (0,82 mililitros, 14,32 milímoles, 1 equivalente), seguido do bromo (0,7 mililitros, 13,4 milímoles, 0,9 equivalente) e aqueceu-se a reacção até à temperatura ambiente. Após a agitação durante duas horas diluiu-se a mistura reaccional com mais cloreto de metileno e lavou-se uma vez com água e uma vez com água salgada. Secou-se o material bruto sobre sulfato de magnésio, evaporou-se e usou-se no passo seguinte sem mais nenhuma purificação.

Passo 4. Síntese do ácido 2,5-difluoro-4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico protegido com neopentilglicol (10).

Dissolveu-se o composto bruto (9) (14,93 milímoles) em metanol anidro (50 mililitros) e borbulhou-se azoto na solução durante 20 minutos para desgaseificar a mistura. Adicionou-se à reacção o 11-mercaptoundecanol (3,1 gramas, 14,93 milímoles, 1 equivalente) e deixou-se a solução a agitar sob azoto durante cinco minutos antes de se adicionar a di-isopropilamina anidra (5,2 mililitros, 29,9 milímoles, 2 equivalentes). Deixou-se a reacção a agitar sob azoto durante a noite e transformou-se o material bruto através da evaporação da mistura reaccional até à secura e dissolvendo-o novamente numa mistura de THF em acetato de etilo a 10% (100 mililitros). Lavou-se então esta camada orgânica com 200 mililitros de água e separou-se a camada aquosa e lavou-se com três novas fracções da mesma mistura de THF/acetato de etilo (100 mililitros cada). Combinaram-se as camadas orgânicas brutas, secaram-se sobre sulfato de magnésio e

evaporaram-se. Usou-se uma cromatografia rápida para se purificar o material bruto e obteve-se um sólido quase branco (3,5 gramas, 50%).

Passo 5. Síntese do ácido 2,5-difluoro-4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico (11).

Levou-se a cabo a desprotecção do grupo neopentilo no composto (10) para dar o composto (11) através da dissolução do composto (10) em metanol e da adição de algumas gotas de HCl. Após a agitação durante cerca de uma hora, concentrou-se o produto bruto num evaporador rotativo e recristalizou-se o composto final a partir de acetato de etilo quente.

Exemplo 3

Síntese do cloreto de 2,5-difluoro-4-(13'-trimetilamónio-3'-tia-1-cetotridecil)fenil(neopentilglicolato) de boro (14)

Mostra-se esquematicamente a síntese do Composto (14) na Figura 3. Proporciona-se abaixo uma descrição detalhada do procedimento.

Passo 1. Síntese do brometo de 10-bromodeciltrimetilamónio.

Introduziram-se o 1,10-dibromodecano (20 gramas, 66,7 mmoles) e THF (100 mililitros) num balão de três tubuladuras de 500 mL. Arrefeceu-se a solução até 0°C com um banho de gelo e água. Adicionou-se à mistura a trimetilamina anidra (3 gramas, 50,8 mmoles) borbulhando lentamente o gás de trimetilamina durante cerca de 15 minutos. Então deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se o material sólido e lavou-se com THF (5×30 mililitros). Após a secagem em vácuo durante a noite, obtiveram-se 12,5 gramas (34,82 mmoles, 69% baseado na amina usada) do produto como um sólido branco.

Passo 2. Síntese do brometo de 10-mercaptodeciltrimetilamónio.

Introduziu-se o brometo de 10-bromodeciltrimetilamónio (10 gramas, 27,9 mmoles) em 50 mL de metanol num balão de três tubuladuras de 250 mL. Desgaseificou-se vigorosamente a

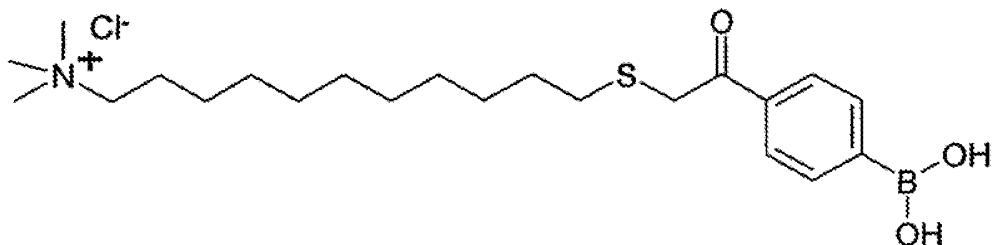
mistura borbulhando azoto durante 30 minutos. Adicionou-se à mistura reaccional o tioacetato de potássio (3,8 gramas, 33,5 mmoles, 1,2 equivalentes). Aqueceu-se a mistura até 50°C durante 12 horas sob azoto. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C num banho de gelo e água, adicionou-se hidróxido de sódio desgaseificado (a 50%, 2,7 gramas, 33,5 mmoles, 1,2 equivalentes), e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura até 0°C, e adicionou-se gota a gota o ácido clorídrico desgaseificado até se alcançar um pH 2. Adicionou-se à mistura reaccional o metanol desgaseificado (100 mililitros), seguido da adição de 40 gramas de sulfato de magnésio. Filtrou-se o sulfato de magnésio e lavou-se com metanol. Concentrou-se a solução de metanol até cerca de 20 mililitros e adicionou-se o éter (300 mililitros) à mistura. Selou-se o balão e meteu-se no frigorífico. O produto cristalizou como um sólido branco. Filtrou-se o produto, lavou-se com éter e secou-se em vácuo. Obteve-se o produto (7,5 gramas, 24,0 mmoles, 86%) como um sólido branco higroscópico.

Passo 3. Síntese do brometo do ácido 2,5-difluoro-4-(13'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotridecil)fluorofenil-borónico.

Dissolveu-se o 4-(2'-bromoacetil)-2,5-difluorofenil-(neopentilglicolato) de boro (composto 9) (1 milimole) em metanol anidro (10 mililitros) e borbulhou-se azoto na solução durante 20 minutos para se desgaseificar a mistura. Adicionou-se o brometo de 10-mercaptodeciltrimetilamónio (0,19 gramas, 0,8 mmoles, 0,8 equivalentes) à reacção e agitou-se a solução sob azoto durante cinco minutos antes de se adicionar a di-isopropilamina anidra (0,14 mililitros, 1 milimole, 1 equivalente). Agitou-se a reacção sob azoto durante a noite e, depois de se concentrar num evaporador rotativo, purificou-se através de PLC preparativa de fase reversa.

Exemplo 4

Síntese do cloreto do ácido 4-(14'-tri-metilamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico



Passo 1. Síntese do ácido 4-(2'-bromoacetil)fenil-borónico

Carregou-se um balão de fundo redondo de dois litros de três tubuladuras seco na estufa com o ácido 4-acetilfenil-borónico (20 gramas, 0,152 moles). Enquanto se agitava, adicionaram-se à mistura reaccional 175 mL de THF, seguido de 700 mL de clorofórmio. Adicionou-se à solução resultante 5 mL de ácido acético glacial. Adicionou-se lentamente uma solução de bromo em clorofórmio (preparada através da dissolução de 7 mL de bromo em 30 mL de clorofórmio) à mistura reaccional a cerca de 5°C. Após se completar a adição do bromo, deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Removeu-se o solvente através de evaporação rotativa e dissolveu-se o resíduo num litro de acetato de etilo. Extraiu-se a solução resultante com água desionizada (3×200 mL) e água salgada (2×100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro durante 1 hora. Filtrou-se então a solução e concentrou-se até cerca de 1/3 do seu volume. Manteve-se a solução resultante num frigorífico para se cristalizar o produto. Filtrou-se o sólido para dar um sólido quase branco. Rendimento: 16 gramas.

Passo 2. Ácido 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetra-decil)-fenilborónico

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mL de três tubuladuras com 15 gramas do ácido 4-(2'-bromoacetil)fenilborónico e 300 mL de THF anidro. Enquanto se agitava sob uma atmosfera de azoto, adicionaram-se à mistura

reaccional 12,26 gramas de 11-mercaptoundecanol, seguido de 32,35 mL de di-isopropiletilamina. Agitou-se a mistura reaccional sob uma atmosfera de azoto durante 48 horas. Após a remoção do solvente através de evaporação rotativa, dissolveu-se o resíduo em 500 mL de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água desionizada (2×200 mL), HCl 1 N (3×200 mL), água desionizada (200 mL) e água salgada (200 mL). Secou-se então a camada orgânica lavada sobre sulfato de sódio anidro durante 15 minutos. Filtrou-se a solução e concentrou-se até cerca de um quarto do seu volume. Enquanto se agitava, adicionou-se lentamente hexano a esta solução até que um aspecto turvo permanente aparecesse. Manteve-se a solução resultante num frigorífico para se cristalizar o produto. Após a filtração, secou-se o resíduo sob vácuo à temperatura ambiente dando origem a 17 gramas do produto como um sólido quase branco.

Passo 3. Síntese do éster 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)fenilboronato de neopentilglicolato

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mL de três tubuladuras seco na estufa com 5 gramas do ácido 4-(14'-hidroxi-3-tia-1-ceto)tetradecilfenilborónico e 100 mL de diclorometano anidro. Enquanto se agitava, adicionou-se 1 grama de neopentilglicol e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo com agitação. Continuou-se o aquecimento durante 3 horas com destilação azeotrópica da água. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente usando um evaporador rotativo. Adicionou-se tolueno anidro (50 mL) ao resíduo e removeu-se o tolueno usando um evaporador rotativo. Repetiu-se este processo de tratamento com tolueno uma vez mais. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de diclorometano e adicionou-se o hexano a esta solução (com agitação) até que o aspecto turvo aparecesse. Manteve-se a solução num frigorífico para recristalização. Isolou-se o produto por filtração, e após secagem, obtiveram-se 4,8 gramas do composto como um sólido quase branco.

Passo 4. Síntese do éster 4-(14'-bromo-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)fenilboronato de neopentilglicolato

Carregou-se um balão de fundo redondo de 500 mL de três tubuladuras seco na estufa com 5,13 gramas de éster de

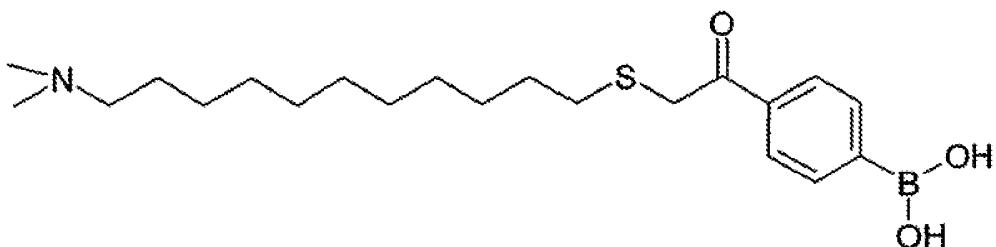
neopentilglicolato-4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetradecil)-fenilboronato e 50 mL de diclorometano anidro. Adicionaram-se a esta solução 7,52 gramas de tetrabrometo de carbono e deixou-se a mistura reaccional resultante a agitar a 0°C usando um banho de gelo. Adicionou-se lentamente à mistura reaccional uma solução de 5,95 gramas de trifenilfosfina dissolvida em 10 mL de diclorometano anidro usando um funil de adição. Agitou-se a mistura reaccional a 0°C e permitiu-se então que aquecesse lentamente até à temperatura ambiente. Após 16 horas, adicionaram-se à mistura reaccional 20 mL de metanol. Após a agitação durante 1 hora, removeu-se o solvente através de um evaporador rotativo. Tratou-se o resíduo com 200 mL de éter dietílico e agitou-se durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Tratou-se novamente o resíduo com éter e removeu-se o solvente. Passou-se o resíduo resultante por uma cromatografia rápida usando hexano/acetato de etilo (98/2). Após a remoção do solvente, isolou-se o produto como um sólido quase branco (rendimento: 4,5 gramas).

Passo 5. Cloreto do ácido 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico.

Carregou-se um balão de fundo redondo de 100 mL com 500 mg de éster 4-(14'-bromo-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilboronato de neopentilglicolato e 5 mL de etanol. Adicionou-se a esta solução 5 mL de uma solução aquosa de trimetilamina a 40%. Agitou-se a mistura reaccional a 70°C durante 24 horas. Após se arrefecer até temperatura ambiente, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de metanol e 20 mL de HCl a 2 N. Após a agitação durante 24 horas, extraiu-se a solução com acetato de etilo (2×100 mL) para se remover o neopentilglicol. Extraiu-se a solução aquosa com clorofórmio (3×50 mL). Combinaram-se os extractos de clorofórmio e secaram-se sobre MgSO₄. Após a filtração, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e secou-se o resíduo sob vácuo para dar 300 mg de um sólido pegajoso.

Exemplo 5

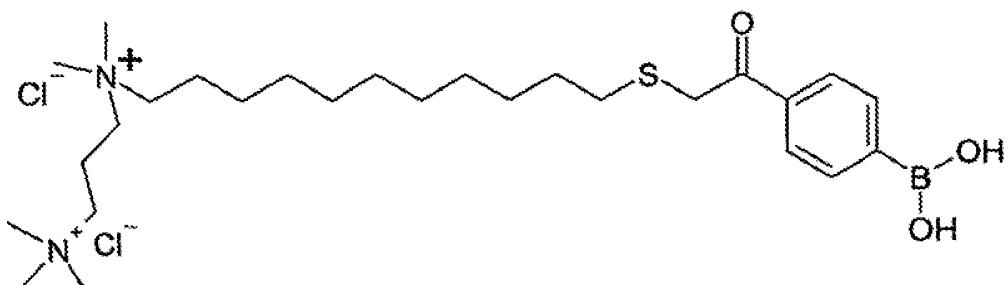
Síntese do éster 4-(14'-dimetilamino-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)fenilboronato de neopentilglicolato



Carregou-se um balão de fundo redondo de 250 mL de três tubuladuras seco na estufa com 2,5 gramas do éster 4-(14'-bromo-3'-tia-1'-ceto)tetradecilfenilboronato de neopentilglicolato (preparado como descrito no Exemplo 4, passo 4) e 25 mL de tetra-hidrofurano (THF) anidro. Adicionaram-se a esta mistura 8 mL de dimetilamina a 2 M em THF. Após a agitação à temperatura ambiente durante 48 horas, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Agitou-se o resíduo com 100 mL de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% durante 1 hora e então extraiu-se com acetato de etilo (2×200 mL). Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro, removeu-se o solvente sob pressão reduzida para dar origem a 1,7 gramas do composto como um sólido pegajoso.

Exemplo 6

Síntese do cloreto do ácido 4-[14'-(3''-clorotri-metilamonio)dimetilpropilamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil]-fenilborónico

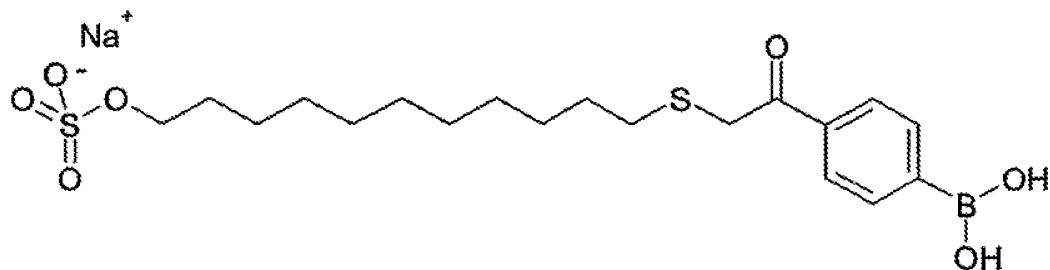


Carregou-se um balão de fundo redondo de 100 mL com 700 mg do éster 4-(14'-dimetilamino-3'-tia-1'-ceto-tetradecil)-fenilboronato de neopentilglicolato (preparado como

descrito no Exemplo 5), 400 mg de brometo de 3-bromopropil-trimetilamónio e 10 mL de etanol. Agitou-se a mistura reaccional a 70°C durante 24 horas. Após se arrefecer até à temperatura ambiente, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de metanol e 40 mL de HCl 2 N. Após a agitação durante 24 horas, extraiu-se a solução com acetato de etilo (2×100 mL) para se remover o neopentilglicol. Manteve-se a solução aquosa acidificada no frigorífico. Isolou-se então um precipitado sólido através da remoção do solvente e secou-se sob vácuo para dar origem a 400 mg de um sólido com uma temperatura de fusão baixa.

Exemplo 7

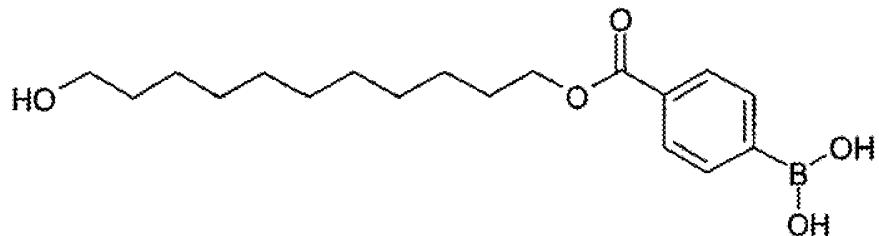
Síntese do sal de sódio do ácido 4-(14'-sulfato-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico



Carregou-se um balão de fundo redondo de 100 mL com 3 gramas do ácido 4-(14'-hidroxi-3'-tia-1'-cetotetra-decil)-fenilborónico (preparado como descrito no Exemplo 4, passo 2) e 25 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Juntou-se a esta solução 1,6 gramas do complexo de trióxido de enxofre:DMF e agitou-se a mistura reaccional resultante à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução de 2 gramas de NaOH dissolvidos em 100 mL de uma mistura de água:metanol (1:1) e agitou-se durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão e tratou-se o resíduo com 100 mL de metanol. Após a agitação durante 1 hora, filtrou-se a mistura reaccional. Evaporou-se o filtrado num evaporador rotativo até à secura, dando origem a 1,5 gramas de um sólido quase branco.

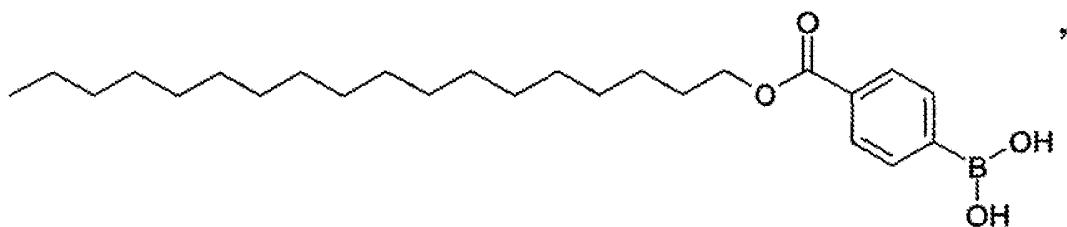
Exemplo 8

Preparação do ácido 4-(11'-hidroxiundecil)carboxifenilborónico

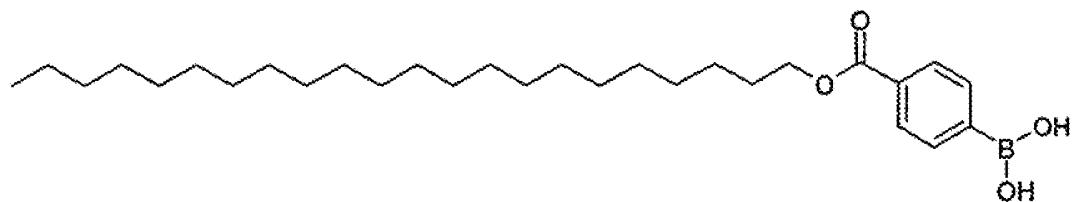


Aqueceu-se uma mistura de ácido 4-carboxifenilborónico (1,0 grama), hidrogenocarbonato de potássio (2,01 gramas), 11-bromo-1-undecanol e *N,N*-dimetilformamida (60 mL) a 60°C sob uma atmosfera de azoto durante 18 horas. Após o período de aquecimento, deixou-se a mistura arrefecer até temperatura ambiente. Filtrou-se então a mistura e concentrou-se o filtrado num evaporador rotativo. Diluiu-se o filtrado concentrado com acetato de etilo (500 mL) e lavou-se o acetato de etilo sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (3×300 mL), seguido de cloreto de sódio aquoso saturado (300 mL). Após a secagem sobre sulfato de sódio, concentrou-se o extracto de acetato de etilo num evaporador rotativo e secou-se sob pressão reduzida para dar origem a 2,2 gramas do produto desejado como um óleo viscoso amarelo claro que solidificou após repouso como um pó branco.

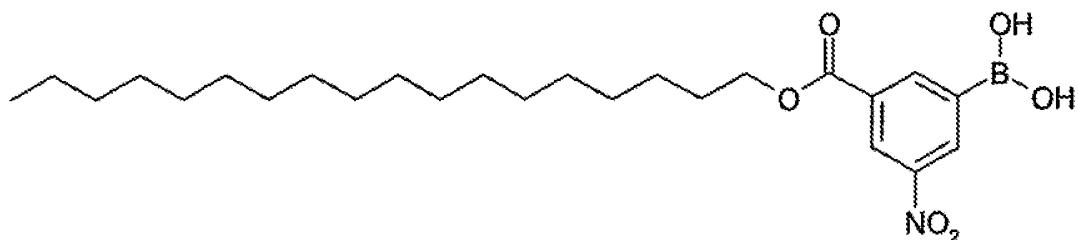
Sintetizaram-se os seguintes compostos usando procedimentos semelhantes:



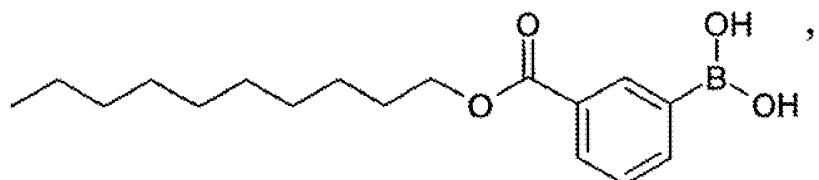
a partir do ácido 4-carboxifenilborónico e de iodo-octadecano;



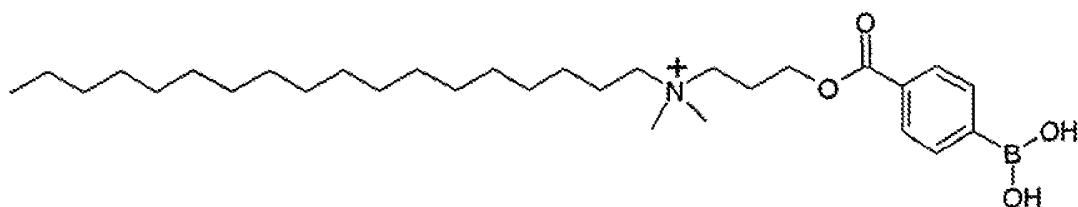
a partir do ácido 4-carboxifenilborónico e de metanosulfonato de docosilo;



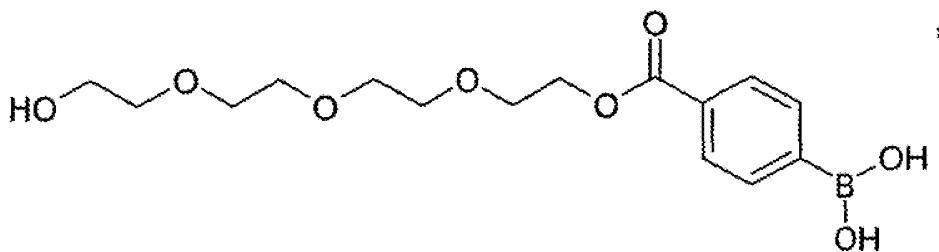
a partir de bromo-octadecano e do ácido (3-carboxi-5-nitrofenil)borónico;



a partir de 1-bromodecano e do ácido (3-carboxifenil)borónico;



a partir do ácido 4-carboxifenilborónico e do brometo de (4-cloropropil)dimetiloctadecilamónio; e

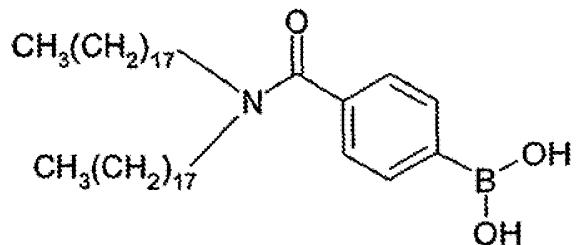


a partir do ácido 4-carboxifenilborónico e do monotosilato de pentetilenoglicol.

Exemplo 9

Síntese do ácido [4-(*N,N*-dioctadecilcarbamoil)-fenil]-borónico

Passo 1. Síntese de 2-(4-carboxifenil)-1,3-dioxa-2-borinano



Levou-se a refluxo uma mistura de ácido 4-carboxifenilborónico (5,0 gramas) e 1,3-dipropanodiol (2,5 gramas) em tolueno (300 mL) num dispositivo de Dean-Stark durante 6 horas. Após o período de aquecimento, concentrou-se a solução reaccional num evaporador rotativo e secou-se sob pressão reduzida para se dar origem a 6,39 gramas do produto desejado como um sólido branco.

Passo 2. Síntese de 2-(4-carbonilcloreto)-1,3-dioxa-2-borinano.

A uma solução do ácido 4-carboxifenilborónico protegido com propanodiol acima mencionada (1,0 grama) em clorofórmio (5 mL) adicionou-se o cloreto de tionilo (3,0 mL) e a dimetilformamida (100 microlitros). Aqueceu-se a solução até ao refluxo durante 2 horas. Após o período de aquecimento, deixou-se a solução reaccional arrefecer até à temperatura ambiente concentrou-se num evaporador rotativo sob pressão reduzida. Adicionou-se clorofórmio (8 mL) ao resíduo e concentrou-se a solução resultante num evaporador rotativo.

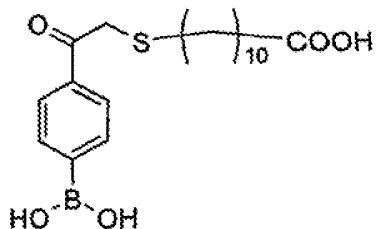
Repetiu-se a adição de clorofórmio (8 mL) e a concentração da solução duas vezes mais. Secou-se o material bruto sob vácuo para dar origem a 1,09 gramas do produto desejado como um sólido quase branco.

Passo 3. Síntese do ácido [4-(*N,N*-dioctadecil-carbamoil)-fenil]borónico.

A uma solução de 2-(4-carbonilcloreto)-1,3-dioxa-2-borinano (0,8 gramas) em clorofórmio (30 mL) sob azoto adicionaram-se dioctadecilamina (1,93 gramas), trietilamina (1,0 mL) e clorofórmio (10 mL). Deixou-se a mistura reaccional a agitar durante a noite, após a qual se diluiu com clorofórmio (200 mL). Lavou-se sucessivamente a solução de clorofórmio num funil de separação com as seguintes soluções aquosas: HCl a 10% (3×100 mL), bicarbonato de sódio saturada (3×100 mL), e cloreto de sódio saturada (100 mL). Secou-se o extracto de clorofórmio sobre sulfato de sódio. Isolaram-se 2,41 gramas de material bruto após filtração e concentrou-se num evaporador rotativo sob pressão reduzida. Purificou-se o produto desejado através de cromatografia em coluna sobre sílica gel usando uma mistura de acetato de etilo e hexano como eluente.

Exemplo 10

Síntese do ácido 4-(13'-carboxi-3'-tia-1'-ceto-tridecil)-fenilborónico



Carregou-se um balão de três tubuladuras de 100 mL com o ácido 4-(2'-bromoacetil)fenilborónico (0,95 gramas, 3,91 mmol) e 20 mL de THF. Desgaseificou-se a mistura borbulhando azoto através da mistura reaccional durante cerca de 20 minutos. Adicionou-se à mistura reaccional o ácido 11-mercaptoundecanoíco (0,9 g, 4,1 mmol) com agitação sob azoto. Adicionou-se então a di-isopropiletilamina (1,52 g,

2,05 mL, 11,8 mmol) através de uma seringa ao longo de 5 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante 72 horas sob azoto à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). Lavou-se o extracto orgânico com ácido clorídrico 1 N (3×100 mL), água (100 mL) e água salgada (100 mL). Secou-se o extracto orgânico sobre sulfato de magnésio e então filtrou-se. Concentrou-se então o filtrado sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em cerca de 25 mL de acetato de etilo quente. Quando a mistura arrefeceu até à temperatura ambiente, meteu-se num frigorífico. Cristalizou-se o produto a partir da solução. Filtrou-se o material cristalino branco, lavou-se com acetato de etilo frio e secou-se sob vácuo. Obtiveram-se 0,93 g (2,45 mmol) do produto puro. Rendimento: 62,5%.

Exemplo 11

Ácidos fenilborónicos do presente invento inibem a lipólise *in vitro*

Usou-se um ensaio *in vitro* da actividade da lipase pancreática para medir a eficácia dos compostos inibidores da lipase. Incubou-se a lipase pancreática suína (23 unidades/mililitro) durante 4 horas a 37°C com triglicérido a 72 mM (como uma emulsão de azeite/goma arábica) em 5,5 mililitros de um tampão de BES a 300 mM, pH 7,0, contendo CaCl_2 a 10 mM, NaCl a 109 mM, e taurocolato de sódio a 8 mM. Parou-se a reacção através de acidificação com HCl e extraíram-se os lípidos através do método revelado em Folch, et al., *J. Biol. Chem.*, 226:497 (1957) antes da análise por HPLC. Evaporou-se uma aliquote da camada de clorofórmio e reconstituiu-se em hexano, e analisou-se a amostra num HPLC Waters Alliance 2690 com um detector Sedex 55 Evaporative Light Scattering utilizando uma coluna YMC PVA Sil 3x50 mm. A fase móvel consistia em hexano e éter metilo *t*-butílico e aplicou-se num gradiente linear a um caudal de 0,5 mililitros/minuto. Utilizaram-se padrões externos para a quantificação de triglicéridos, diglicéridos e ácidos gordos, e determinou-se a percentagem de lipólise. Para o cálculo da eficácia inibidora da lipase, dissolveram-se os compostos em DMSO ou num outro solvente apropriado e adicionou-se directamente à mistura de ensaio antes da

incubação. Determinou-se a inibição relativamente à incubação de controlo e calcularam-se os valores de IC₅₀ a partir de uma representação da percentagem de inibição em função da concentração de inibidor. Mostram-se os resultados na Tabela. Como se pode ver, os compostos de ácido borónico do presente invento são inibidores eficazes de lipase.

Exemplo 12

Ácidos fenilborónicos do presente invento inibem a lipólise *in vivo*

Avaliaram-se os compostos em ratos para se determinar a sua potência *in vivo* na inibição da absorção de gordura através da inibição da lipase. Aclimatizaram-se os ratos à instalação durante aproximadamente uma semana em gaiolas individuais de fundo em arame e proporcionaram-se uma dieta alimentar padrão e água à vontade. Destinaram-se então aleatoriamente os ratos em grupos de 4. Procedeu-se à alimentação com sonda esofágica às (7-8 da manhã) com 4 mililitros de azeite emulsionado com goma arábica, com ou sem a droga seguindo-se umas 18 horas de jejum. Dissolveram os compostos de teste em DMSO ou em água desionizada. Misturaram-se minuciosamente as soluções de droga com a emulsão de azeite imediatamente antes da administração. Após 8 horas, mataram-se os ratos com CO₂ e removeram-se os intestinos. Recolheram-se os conteúdos intestinais a partir da metade inferior do intestino delgado e do ceco. Introduziram-se os conteúdos em tubos cónicos com tampa de enroscar de 15 mililitros, pesados previamente, em separado num banho de gelo seco/álcool para se manter a temperatura de congelação até ao congelamento final de todas as amostras. Armazenaram-se as amostras a -80°C até à liofilização.

Secaram-se as amostras por congelação e moeram-se, analisando-se então quanto aos triglicéridos e aos ácidos gordos.

Pesou-se uma alíquota de 20 miligramas de cada amostra e transferiu-se para um tubo cónico de 15 mililitros. Adicionaram-se 3 mililitros de hexano a cada tubo, tapou-se então e homogeneizou-se num vórtice durante 15 segundos a alta velocidade. Adicionaram-se 3 mililitros de HCl 1 N e então sujeitaram-se as amostras a uma agitação manual

durante 1 hora. Centrifugaram-se então as amostras durante 5 minutos a 3500 rpm e recolheu-se a camada de hexano. Diluiu-se em hexano uma aliquota da camada de hexano e analisou-se quanto aos triglicéridos, diglicéridos e ácidos gordos por HPLC como descrito acima.

Expressam-se os valores como segue. Gravaram-se os miligramas dos conteúdos intestinais que se extraíram e o número total de miligramas recolhidos. Puseram-se numa lista os valores de miligramas/mililitros obtidos através da análise por HPLC. Calcularam-se os componentes individuais de lípidos e expressaram-se como os miligramas totais recuperados. Expressam-se as unidades de dose como os miligramas de droga por grama de óleo administrados a cada rato. Determinaram-se os valores de ED₅₀ através da extrapolação do valor da dose a metade do máximo obtido do triglicérido recuperado no ensaio. Mostram-se os resultados na Tabela. Como se pode ver, os compostos de ácido borónico do presente invento são inibidores eficazes de lipase *in vivo*.

Tabela: Inibição da lipólise *in vitro* e *in vivo*

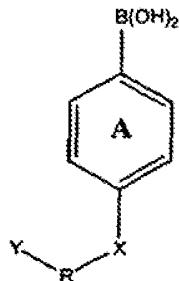
Composto de Teste	Ensaio da lipase pancreática <i>in vitro</i> IC ₅₀ (μ g/g de gordura) ou estimado	Ensaio de infusão <i>in vivo</i> em ratos ED ₅₀ (mg/g de gordura) ou estimado	Ensaio de infusão <i>in vivo</i> em ratos ED ₅₀ (mg/kg de peso corporal) ou estimado
Brometo do ácido 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)fenilborónico	6,4	8	60
Brometo do ácido 4-(14'-trimetilamonio-3'-tia-1'-cetotriidecil)-3-fluoro-fenilborónico	1,8	2	15
Brometo do ácido 4-(14'-triethylamonio-3'-tia-1'-cetotetradecil)-3-fenilborónico	11	11	82,5

Embora se mostre e descreva particularmente este invento com referências às suas concretizações preferidas, será compreendido pelos peritos na arte que se podem fazer várias alterações na forma e nos detalhes sem afastamento do objectivo do invento englobado pelas reivindicações em apêndice.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela seguinte fórmula estrutural



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde:

o anel fenilo A é substituído ou não substituído;

X é $-CZ''_2-$, $-CHZ''-$, $-CO-$ ou $-SO_2-$;

R é um grupo hidrocarboneto (hidrocarbilo) de cadeia linear substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um ou mais grupos de ligação amina, amónio, éter, tioéter ou feníleno;

Y é -H, uma amina, $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$, halogéneo, $-CF_3$, tiol, amónio, -OH, -COOH, $-SO_3H$, $-OSO_3H$ ou um grupo fosfónio ligado covalentemente à posição terminal de R, desde que quando Y é -H e R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, então R possua de 1 a 30 átomos de carbono, onde cada $-NH-$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ é opcionalmente N-alquilado ou N,N-dialquilado e $-NH_2$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ é opcionalmente N-alquilado, N,N-dialquilado ou N,N,N-trialquilado;

Z'' é um halogéneo;

q é um inteiro de 2 a 10; e

r é um inteiro de 1 a 5,

com as condições de:

quando o anel fenilo A é não substituído, Y é Br e R é CH_2 , então X não é $-CHBr-$; e

quando o anel fenilo A é não substituído, Y é H e R é CH_2 , então X não é $-CO-$.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído é $-(CH_2)_x-$ e x está entre 6 e 30.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou da reivindicação 2, onde X é $-\text{CO}-$, R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído compreendendo um ou mais grupos de ligação amina ou amónio, e Y é $-\text{H}$, uma amina ou um grupo amónio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, onde R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear não substituído compreendendo um grupo de ligação amónio; Y é $-\text{H}$; e o anel fenilo A é substituído com um ou mais grupos R_2 , onde cada R_2 é um grupo que atrai electrões e é independentemente seleccionado.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou da reivindicação 2 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde: X é $-\text{CO}-$; e R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído compreendendo opcionalmente um ou mais grupos de ligação éter, tioéter, feníleno, amina ou amónio; e Y é um grupo amina ou amónio covalentemente ligado à posição terminal de R.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5 onde R é $-\text{CH}_2-\text{O}[-(\text{CH}_2)_p\text{O}]_m-(\text{CH}_2)_p-$ ou $-\text{CH}_2-\text{S}[-(\text{CH}_2)_p\text{O}]_m-(\text{CH}_2)_p-$; p é 2 ou 3; e m é um inteiro de 1 a 8.

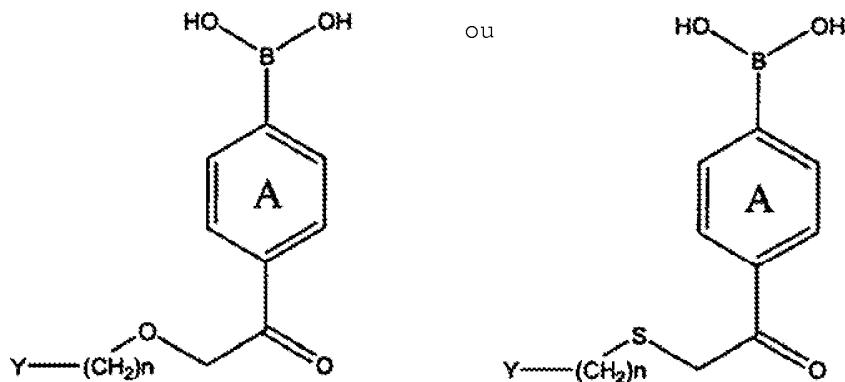
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, onde R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear compreendendo opcionalmente um ou mais grupos de ligação éter ou tioéter.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7 onde o anel fenilo A é opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_2 , onde cada R_2 é um grupo que atrai electrões e é independentemente seleccionado.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8 onde R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear não substituído que compreende um grupo de ligação éter ou um tioéter e Y é um grupo trialquilamónio.

10. Composto de acordo com a reivindicação 8 onde o anel fenilo A é substituído com um ou dois grupos R_2 , e cada R_2 é $-\text{F}$.

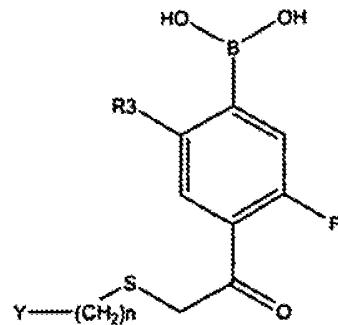
11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou da reivindicação 2 representado por uma fórmula estrutural seleccionada a partir de:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde Y é um grupo trialquilamónio; n é um inteiro de 6 a 30; e o anel fenilo A é substituído com um ou dois grupos R₂, onde cada R₂ é um grupo que atrai electrões e é independentemente seleccionado.

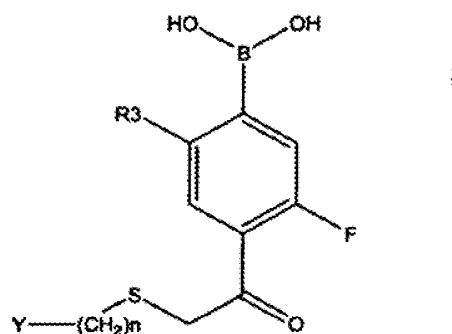
12. Composto de acordo com a reivindicação 11, onde Y é um grupo trimetilamónio e o anel fenilo A é substituído com até dois grupos flúor.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, onde o composto é representado através da seguinte fórmula estrutural:



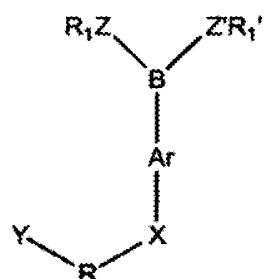
onde R₃ é -H ou -F.

14. Composto de acordo com a reivindicação 11 representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde R_3 é $-H$ ou $-F$; n é um inteiro de 6 a 15; e Y é um grupo trimetilamónio.

15. Utilização de um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde:

Z e Z' são independentemente $-O-$, $-NH-$ ou $-S-$;

Ar é um grupo arilo substituído ou não substituído;

X é um grupo que atrai electrões;

R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um ou mais grupos de ligação amina, amónio, éter, tioéter ou feníleno;

Y é $-H$, uma amina, $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$, halogéneo, $-CF_3$, tiol, amónio, $-OH$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$ ou um grupo fosfónio ligado covalentemente à posição terminal de R , desde que quando Y é $-H$ e R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, então R possua de 1 a 30 átomos de carbono, e desde que cada $-NH-$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ seja opcionalmente N -alquilado ou N,N -dialquilado e $-NH_2$ em $-[NH-(CH_2)_q]_r-NH_2$ seja opcionalmente N -alquilado, N,N -dialquilado ou N,N,N -trialquilado;

q é um inteiro de 2 a 10;

r é um inteiro de 1 a 5;

R_1 e R_1' são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído, ou, em conjunto, são um grupo alquíleno C_2-C_5 substituído ou não substituído opcionalmente compreendendo um grupo de ligação amina $[-N^+(R^{1a})-]$; e

R^{1a} é -H, alquilo, alquilo substituído, fenilo ou fenilo substituído,

no fabrico de um medicamento para o tratamento de um sujeito contra a obesidade ou para inibir a absorção de gordura no tracto gastrointestinal de um sujeito.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, desde que quando Y é -H e R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, então R possui de 4 a 30 átomos de carbono.

17. Utilização de acordo com a reivindicação 16, onde Z e Z' são ambos -O-.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, onde Ar é um grupo fenilo substituído ou não substituído.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 18, onde R_1 e R_1' são ambos -H.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 19, onde X é $-CZ''_2-$, $-CHZ''-$, $-COO-$, $-CON(R^{1b})-$, $-CO-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2O-$, ou $-SO_2-$; R^{1b} é -H, alquilo ou alquilo substituído; Z'' é um halogéneo e $-X-R-Y$ está em posição para em relação a $-B(OH)_2$.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 20, onde X é $-CZ''_2-$, $-CHZ''-$, $-COO-$, $-CON(R^{1b})-$, $-CO-$, ou $-SO_2-$.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 20, onde X é $-CO-$, R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído compreendendo um ou mais grupos de ligação amina ou amónio, e Y é -H, um grupo amina ou amónio.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 22, onde R é um grupo hidrocarbilo de cadeia linear não substituído

compreendendo um grupo de ligação amónio; Y é -H; e o anel fenilo A é substituído com um ou mais grupos R₂, onde cada R₂ é um grupo que atrai electrões e é independentemente seleccionado.

24. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, sem as condições, no fabrico de um medicamento para inibir a absorção de gordura no tracto gastrointestinal de um sujeito.

25. Utilização de acordo com a reivindicação 24, onde o sujeito está a ser tratado contra a obesidade.

26. Utilização de acordo com a reivindicação 24, onde se trata o sujeito contra a diabetes *mellitus* do Tipo II (não dependente de insulina), tolerância à glucose diminuída, hipertensão, trombose coronária, ataque, síndromas de lípidos, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, apneia do sono, hérnia hialtal, refluxo no esófago, osteoartrite,gota, cancros associados com o ganho de peso, cálculos biliares, pedra nos rins, hipertensão pulmonar, infertilidade ou doença cardiovascular.

27. Composição farmacêutica que comprehende um transportador ou um diluente farmaceuticamente aceitável e um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, sem as condições.

28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 27, onde o composto é um sal farmaceuticamente aceitável seleccionado a partir de: sal cloreto, brometo, acetato, formiato, citrato, ascorbato, sulfato ou fosfato.

29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, onde o sal farmaceuticamente aceitável é um sal cloreto.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, sem as condições, para utilização em medicina.

Lisboa,

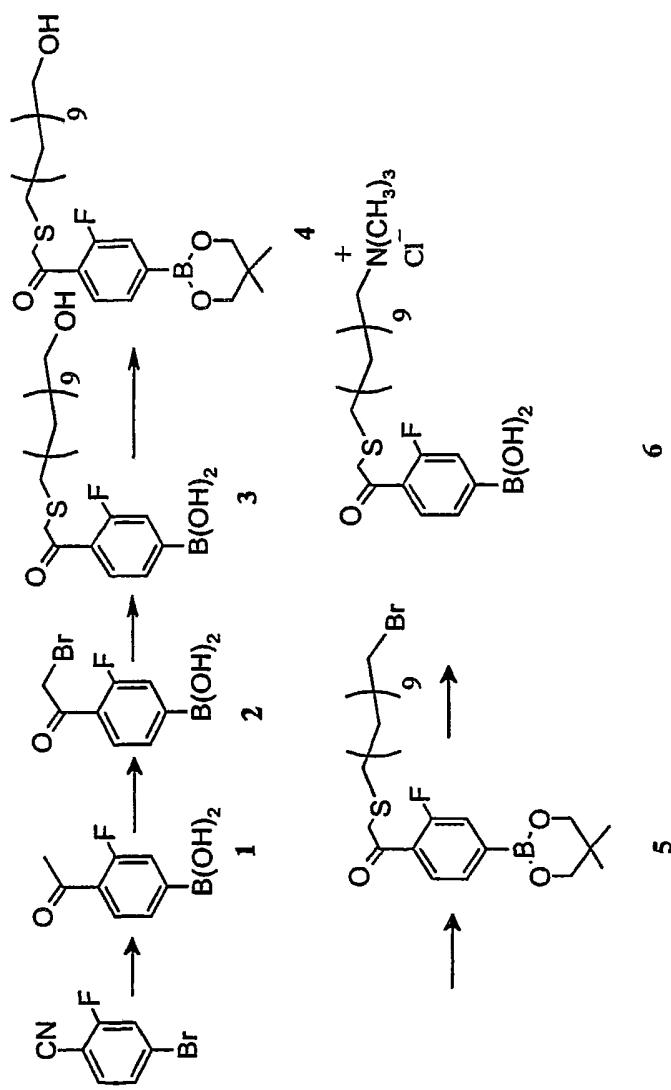


Figura 1

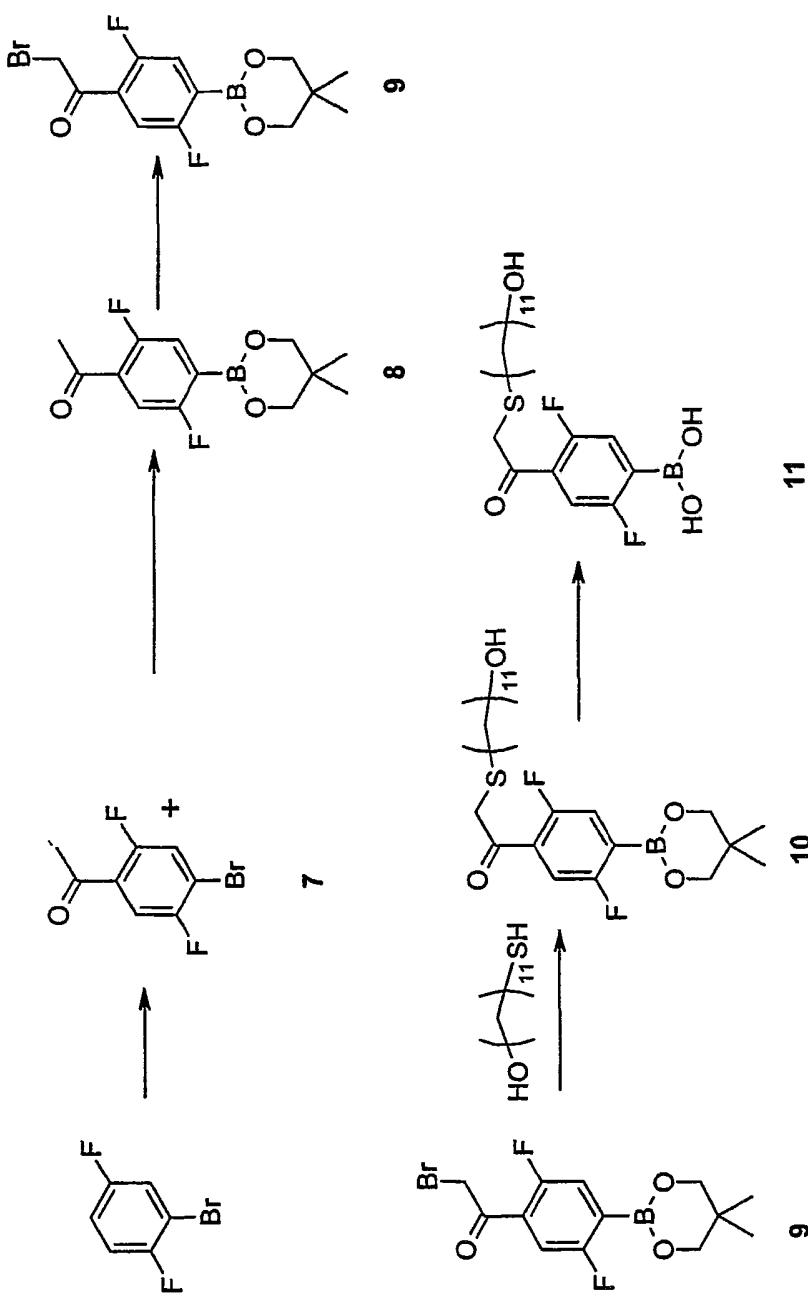


Figura 2

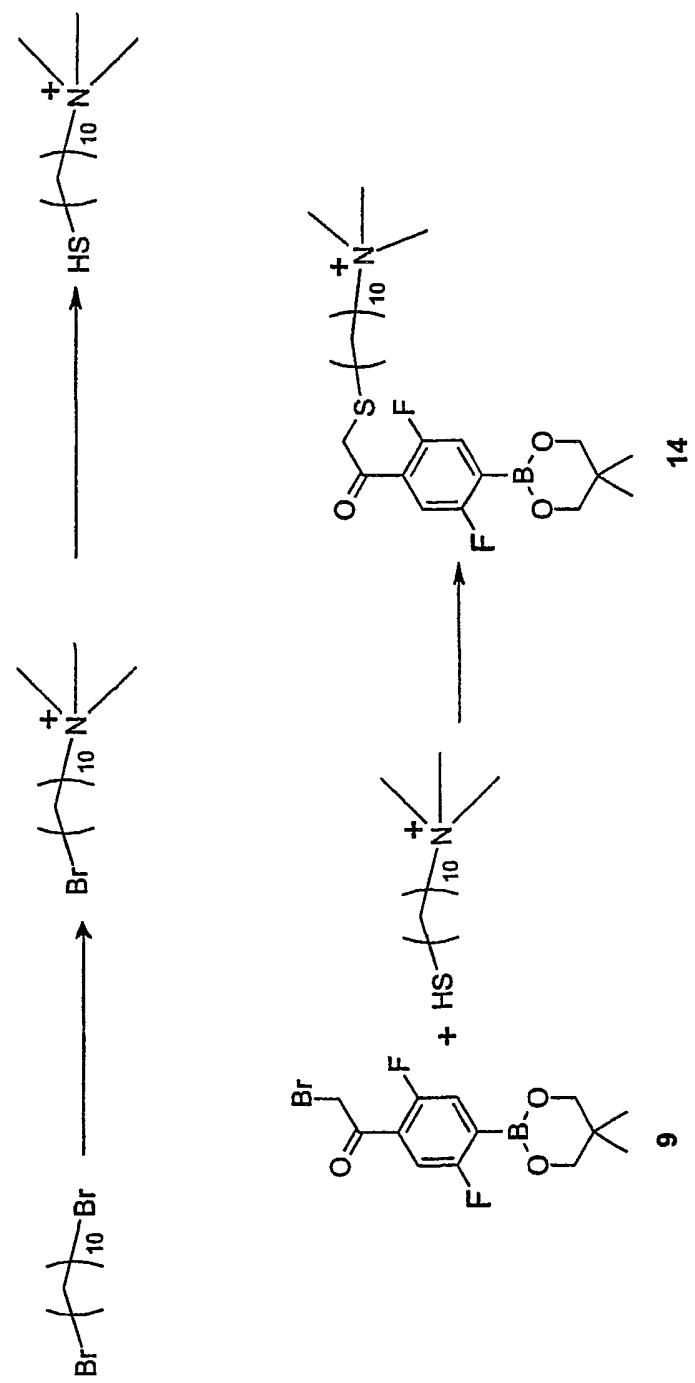


Figura 3

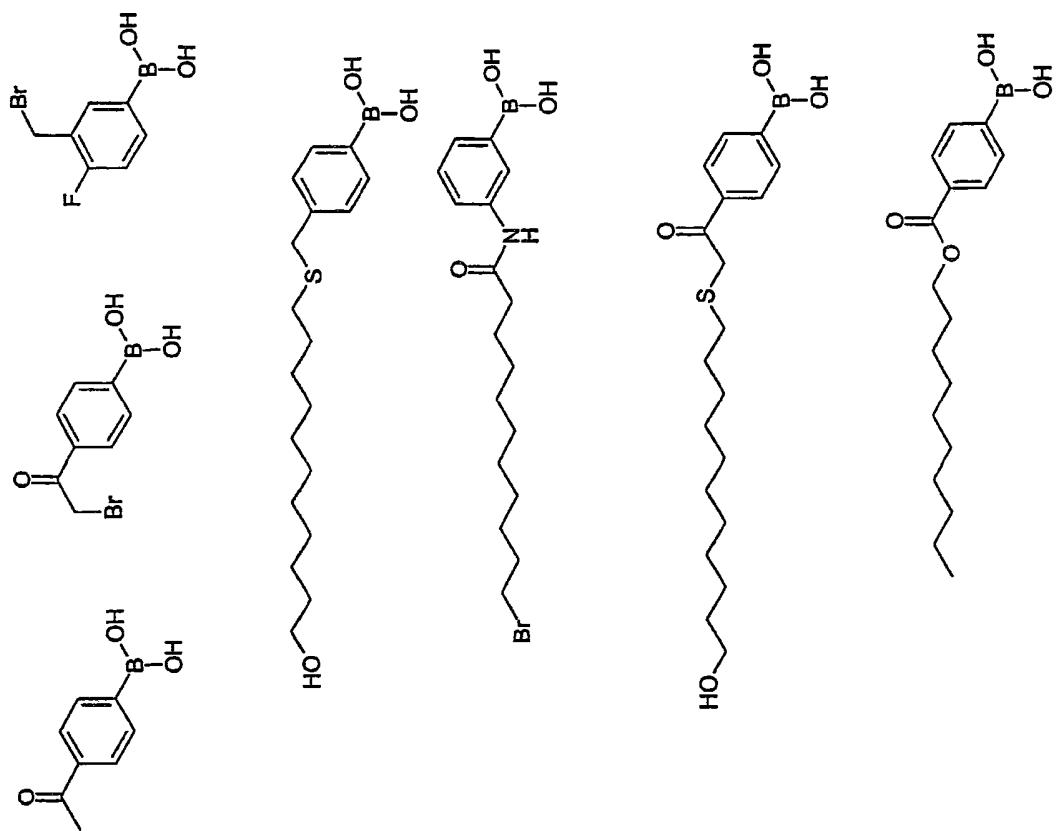


Figura 4A

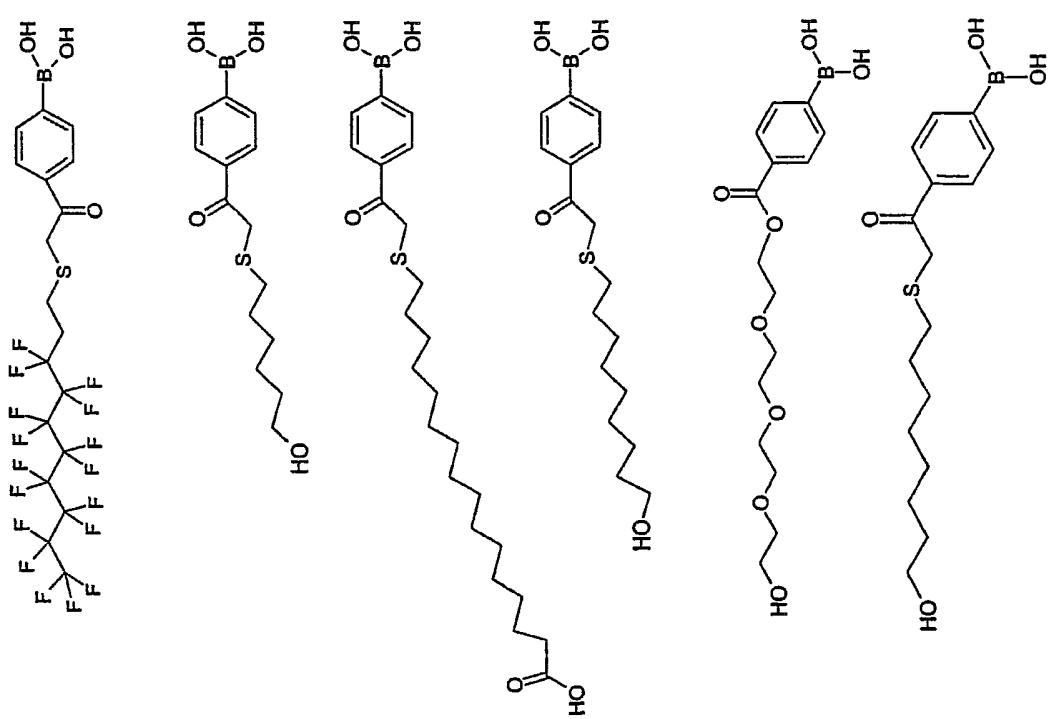


Figura 4B

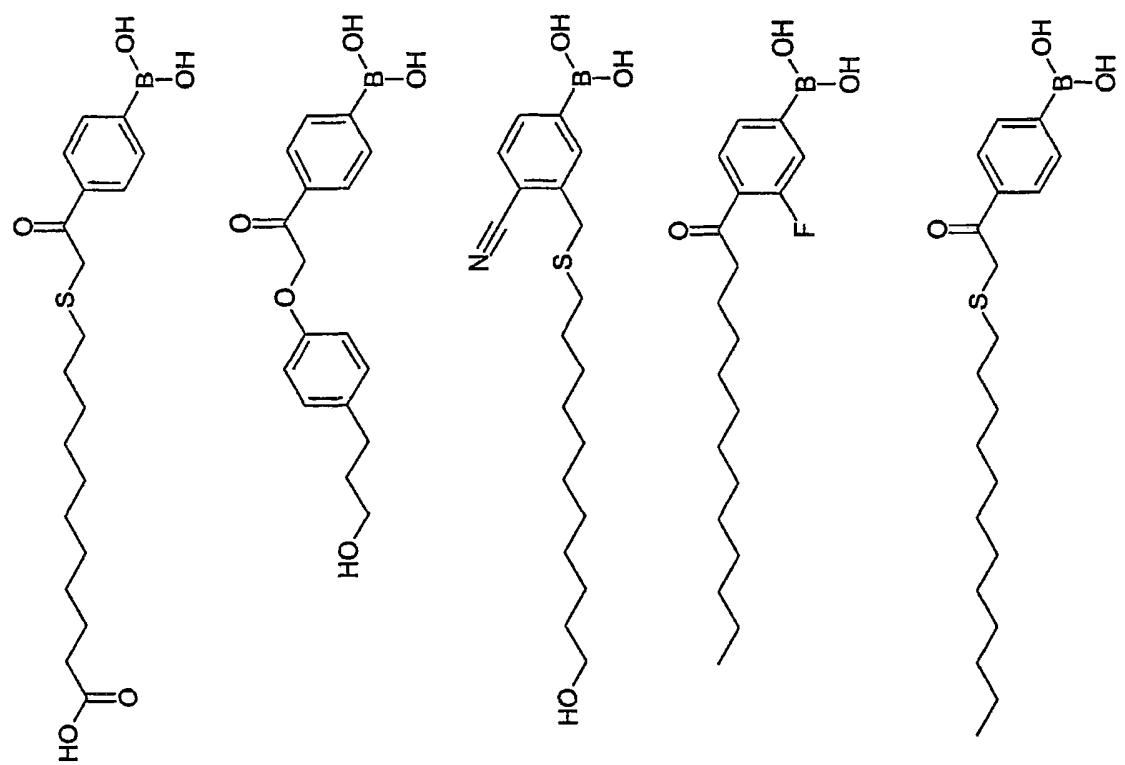


Figura 4C

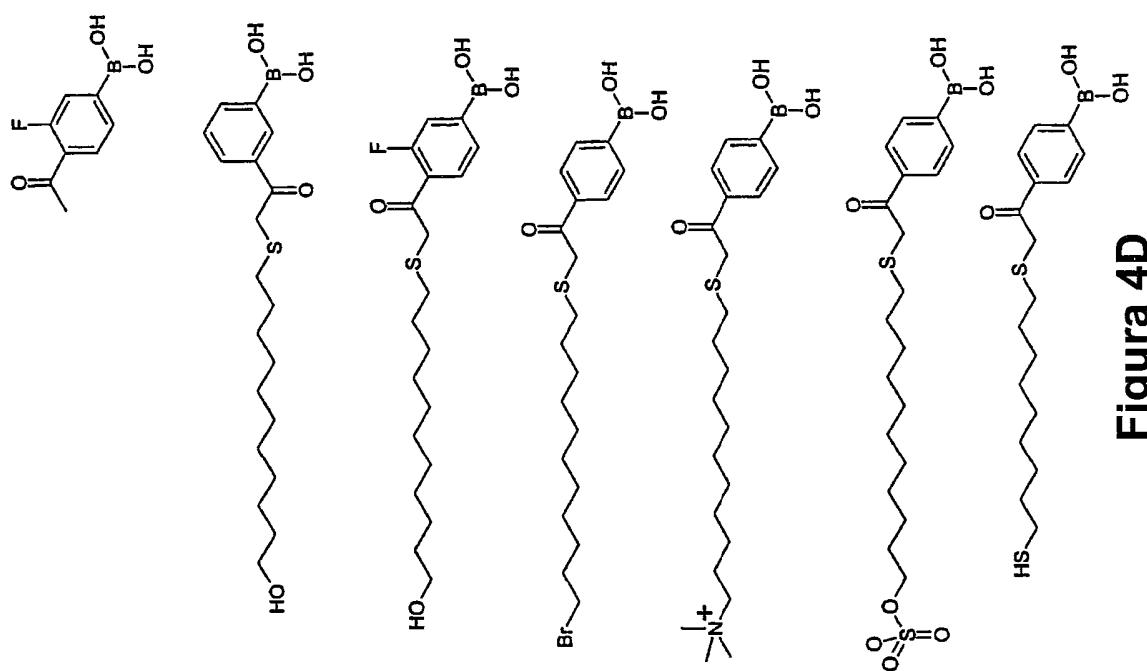


Figura 4D

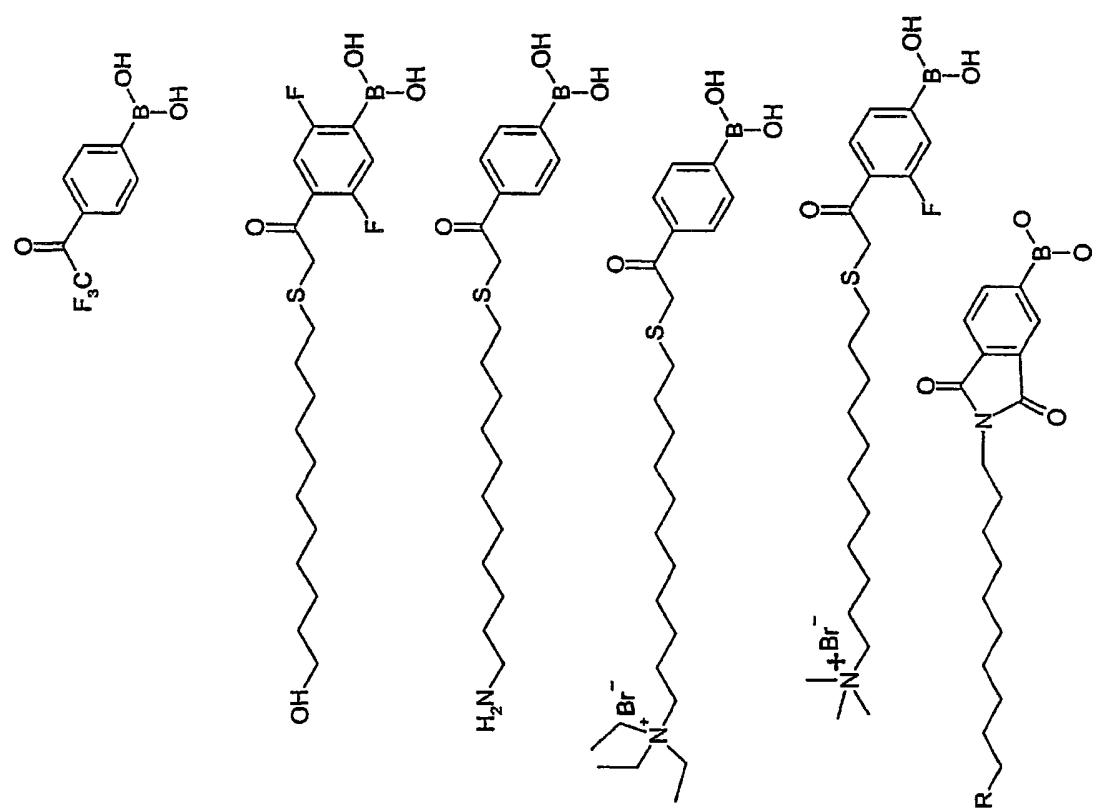


Figura 4E

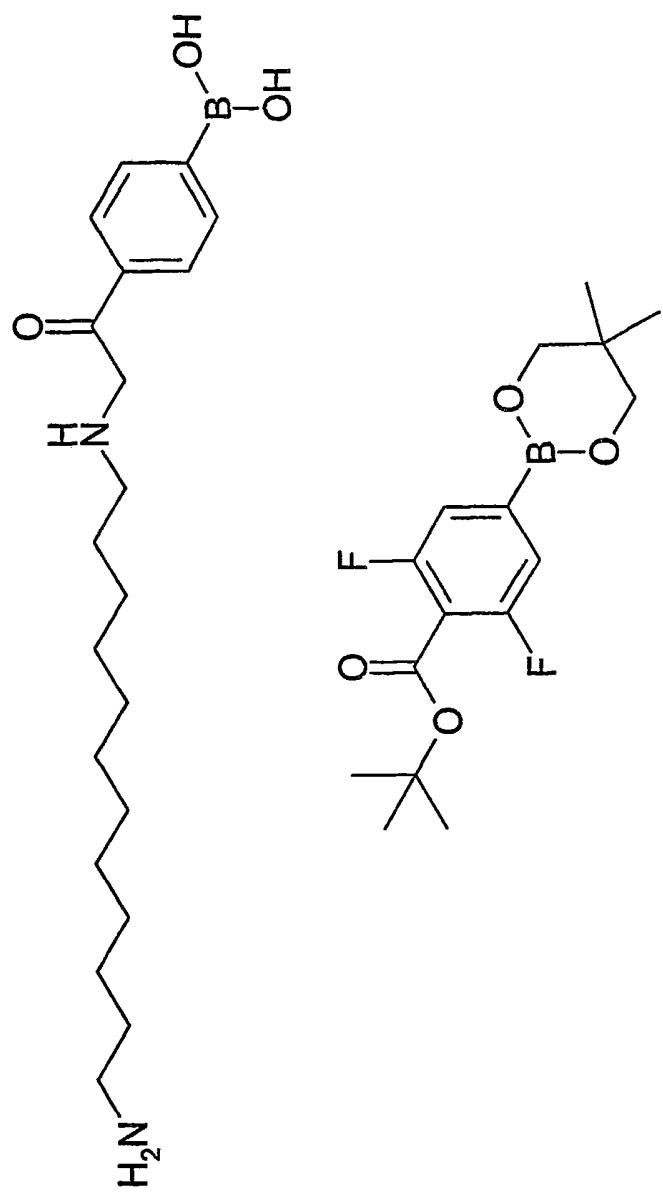


Figura 4F