

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

(22) Data de pedido: 2003.04.18	(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP. 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065 US
(30) Prioridade(s): 2002.04.24 US 375237 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.02.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.09.15 218/2010	(72) Inventor(es): FRANK P. DININNO US TIMOTHY ALLEN BLIZZARD US JERRY DWAIN MORGAN II US
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MODULADORES DOS RECEPTORES DE ESTROGÉNEO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A COMPOSTOS E AOS SEUS DERIVADOS, À SUA SÍNTESE E À SUA UTILIZAÇÃO ENQUANTO MODULADORES DOS RECEPTORES DE ESTROGÉNEO. OS COMPOSTOS DA PRESENTE INVENÇÃO SÃO LIGANDOS PARA OS RECEPTORES DE ESTROGÉNEO E COMO TAL PODEM SER ÚTEIS PARA O TRATAMENTO OU PARA A PREVENÇÃO DE DIVERSAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO FUNCIONAMENTO DE ESTROGÉNEO, INCLUINDO: PERDA ÓSSEA, FRACTURAS ÓSSEAS, OSTEOPOROSE, DEGENERAÇÃO DE CARTILAGENS, ENDOMETRIOSE, DOENÇA FIBRÓIDE UTERINA, AFRONTAMENTOS, NÍVEIS AUMENTADOS DE COLESTEROL LDL, DOENÇAS CARDIOVASCULARES, DEFICIÊNCIA DO FUNCIONAMENTO COGNITIVO, PERTURBAÇÕES DEGENERATIVAS CEREBRAIS, RESTENOSE, GINECOMASTIA, PROLIFERAÇÃO DAS CÉLULAS DO MÚSCULO LISO VASCULAR, OBESIDADE, INCONTINÊNCIA E CANCRO, EM PARTICULAR CANCRO DA MAMA, DO ÚTERO E DA PRÓSTATA.

RESUMO**"MODULADORES DOS RECEPTORES DE ESTROGÉNEO"**

A presente invenção diz respeito a compostos e aos seus derivados, à sua síntese e à sua utilização enquanto moduladores dos receptores de estrogéneo. Os compostos da presente invenção são ligandos para os receptores de estrogéneo e como tal podem ser úteis para o tratamento ou para a prevenção de diversas patologias associadas ao funcionamento de estrogéneo, incluindo: perda óssea, fracturas ósseas, osteoporose, degeneração de cartilagens, endometriose, doença fibróide uterina, afrontamentos, níveis aumentados de colesterol LDL, doenças cardiovasculares, deficiência do funcionamento cognitivo, perturbações degenerativas cerebrais, restenose, ginecomastia, proliferação das células do músculo liso vascular, obesidade, incontinência e cancro, em particular cancro da mama, do útero e da próstata.

DESCRIÇÃO**"MODULADORES DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO"****ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Os estrogénios que ocorrem naturalmente e os estrogénios sintéticos apresentam uma ampla utilidade terapêutica, incluindo: o alívio dos sintomas da menopausa, o tratamento de acne, o tratamento de dismenorreia e hemorragia uterina disfuncional, o tratamento de osteoporose, o tratamento de hirsutismo, o tratamento do cancro da próstata, o tratamento de afrontamentos e a prevenção de doenças cardiovasculares. Visto que o estrogénio é bastante importante em termos terapêuticos, há um grande interesse na descoberta de compostos miméticos do comportamento dos estrogénios em tecidos que respondem a estrogénio.

Por exemplo, os compostos semelhantes a estrogénio seriam benéficos para o tratamento e para a prevenção de perda óssea. A perda óssea ocorre em diversos sujeitos, incluindo mulheres em pós-menopausa ou que tenham sido submetidas a histerectomia, em pacientes que tenham sido ou que estejam a ser tratados com corticosteróides ou em pacientes com disgenesia gonadal. As principais doenças ósseas de preocupação pública são a osteoporose, a hipercalcemia maligna, a osteopenia devido a metástases ósseas, a doenças periodontais, a hiperparatireoidismo, a erosões periarticulares em artrite reumatóide, a doença de Paget, a imobilização induzida por osteopenia e a osteoporose induzida por glucocorticóides. Todas estas patologias são caracterizadas por perda óssea, com origem

num desequilíbrio entre a reabsorção óssea, isto é, a perda, e a formação óssea, a qual se mantém ao longo da vida à taxa de 14% por ano em média. No entanto, a taxa de *turnover* é diferente de local para local, por exemplo, é superior no osso trabecular das vértebras e no osso alveolar nas mandíbulas do que no córtex dos ossos longos. A perda óssea potencial está directamente associada ao *turnover* e pode atingir até 5% por ano nas vértebras, imediatamente após a menopausa, que é uma situação que provoca um aumento no risco de fracturas.

Nos E.U.A. há cerca de 20 milhões de pessoas que apresentam fracturas detectáveis das vértebras provocadas por osteoporose. Além disso, existem cerca de 250000 fracturas da anca por ano atribuídas à osteoporose. Esta situação clínica está associada a uma taxa de mortalidade de 12% nos dois primeiros anos e 30% dos pacientes necessitam de cuidados de enfermagem ao domicílio após a fractura.

A osteoporose afecta aproximadamente 20 a 25 milhões de mulheres em estado pós-menopausa somente nos E.U.A. Tem sido proposto que a rápida perda óssea nestas mulheres é devida à suspensão da produção de estrogénio pelos ovários. Uma vez que há estudos que demonstraram que o estrogénio diminui a redução de massa óssea provocada por osteoporose, a terapêutica de substituição de estrogénio constitui um tratamento reconhecido para a osteoporose pós-menopausa.

Para além da perda óssea, o estrogénio parece apresentar um efeito sobre a biossíntese do colesterol e a saúde cardiovascular. Em termos estatísticos, a taxa de ocorrência de doenças cardiovasculares é praticamente idêntica em mulheres em pós-menopausa e em homens; no

entanto, as mulheres em estado pré-menopausa possuem uma taxa de incidência de doenças cardiovasculares bastante inferior à dos homens. Uma vez que as mulheres em estado pós-menopausa apresentam uma deficiência em estrogénio, crê-se que o estrogénio desempenha um papel benéfico para a prevenção de doenças cardiovasculares. O mecanismo não é totalmente compreendido, mas há sinais que indicam que o estrogénio pode aumentar os receptores de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) no fígado para remover o excesso de colesterol.

Em mulheres em estado pós-menopausa submetidas a terapêutica de substituição de estrogénio verifica-se um regresso dos níveis de lípidos a concentrações comparáveis com os níveis associados ao estado pré-menopausa. Assim, a terapêutica de substituição de estrogénio pode constituir um tratamento eficaz para tal doença. No entanto, os efeitos secundários associados à utilização prolongada de estrogénio limitam a utilização desta alternativa.

Como outros estados patológicos que afectam as mulheres em estado pós-menopausa refere-se o cancro da mama dependente de estrogénio e o cancro do útero. Os compostos anti-estrogénio, tais como tamoxifeno, têm sido habitualmente utilizados como quimioterapia para o tratamento de pacientes que padecem de cancro da mama. O tamoxifeno, que é um antagonista e agonista dos receptores de estrogénio, é benéfico para o tratamento de cancro da mama dependente de estrogénio. No entanto, o tratamento com tamoxifeno não é ideal, uma vez que o comportamento agonista do tamoxifeno potencia os seus efeitos secundários estrogénicos indesejados. Por exemplo, o tamoxifeno e outros compostos que funcionam como agonistas dos

receptores de estrogénio tendem a aumentar a produção de células cancerígenas no útero. Uma terapêutica mais adequada para tais cancros seria um composto anti-estrogénio que possuísse propriedades agonistas negligenciáveis ou mesmo não existentes.

Embora o estrogénio possa ser benéfico para o tratamento de patologias, tais como a perda óssea, o aumento dos níveis de lípidos e o cancro, a terapêutica prolongada com estrogénio tem sido associada a diversos distúrbios, tais com um aumento do risco de cancro no útero e endometrial. Estes e outros efeitos secundários da terapêutica de substituição de estrogénio não são aceitáveis para muitas mulheres, limitando assim a sua utilização.

Foram já sugeridos regimes alternativos, tais como um dose combinada de progestogénio e estrogénio, para tentar diminuir o risco de cancro. No entanto, tais regimes provocam hemorragia durante o desmame, o que é inaceitável para muitas mulheres mais idosas. Além do mais, a combinação de estrogénio com progestogénio reduz o efeito benéfico de diminuição do colesterol observado na terapêutica com estrogénio. Além disso, os efeitos a longo prazo do tratamento com progestogénio são desconhecidos.

Para além das mulheres em pós-menopausa, os homens que padecem de cancro da próstata também poderiam beneficiar de compostos anti-estrogénio. O cancro da próstata é muitas vezes sensível a terapêuticas endócrinas; a estimulação de androgénio favorece o crescimento tumoral, ao passo que a supressão de androgénio atrasa o crescimento tumoral. A administração de estrogénio é benéfica para o tratamento e para o controlo do cancro da próstata uma vez que a

administração de estrogénio faz diminuir o nível de gonadoprina e, conseqüentemente, os níveis de androgénio.

Estudos revelaram que o receptor de estrogénio possui duas formas: ER α e ER β . Os ligandos ligam-se de um modo diferente a estas duas formas e cada forma possui uma diferente especificidade dependendo dos tecidos para a ligação aos ligandos. Assim, é possível ter compostos que são selectivos para ER α ou ER β , conferindo assim uma especificidade tecidual para um ligando particular.

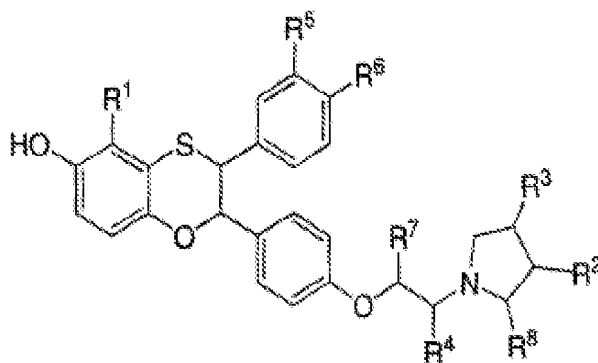
Nesta área existe uma necessidade de compostos que possam produzir a mesma resposta positiva que a terapia de substituição de estrogénio sem os efeitos secundários negativos. Também existe a necessidade de compostos semelhantes estrogénio que exibam efeitos selectivos para tecidos diferentes do corpo. Especificamente, são necessários compostos que exibam uma afinidade selectiva potente para ER α e que actuem como antagonistas nos tecidos da mama e do útero e como agonistas nos ossos e nos lípidos.

Os compostos da presente invenção são ligandos para os receptores de estrogénio e, como tal, podem ser úteis para o tratamento ou para a prevenção de diversas patologias associadas ao funcionamento de estrogénio, incluindo a perda óssea, fracturas ósseas, osteoporose, osteoporose induzida por glucocorticóides, doença de Paget, aumento anormal do *turnover* ósseo, doença periodontal, perda de dentes, artrite reumatóide, osteoartrite, osteólise periprotésica, osteogenese imperfeita, doenças ósseas metastáticas, cancro da mama, do útero ou da próstata, afrontamentos, doenças cardiovasculares, deficiência na função cognitiva, distúrbios cerebrais degenerativos,

restenose, ginecomastia, proliferação das células do músculo liso vascular, obesidade e incontinência.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO

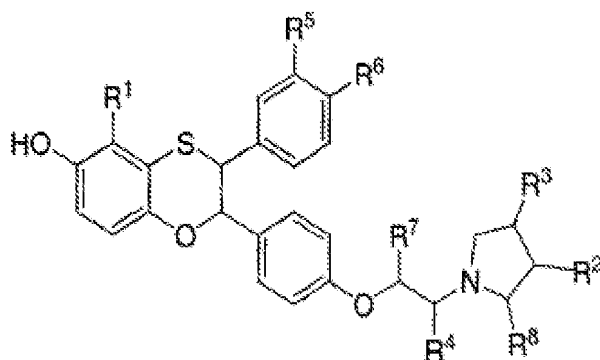
A presente invenção diz respeito a compostos que são capazes de tratar e/ou de prevenir diversas patologias associadas ao funcionamento de estrogénio. De acordo com uma variante, a presente invenção é ilustrada por um composto de fórmula estrutural I, e pelos seus sais, estereoisómeros e formas quirais farmacologicamente aceitáveis:



I

DESCRIÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a compostos úteis enquanto moduladores do receptor de estrogénio. Os compostos da presente invenção satisfazem a fórmula estrutural química seguinte:



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^4 representa um grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 , CF_3 ou hidrogénio, desde que os símbolos R^4 e R^7 não representem em simultâneo hidrogénio;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

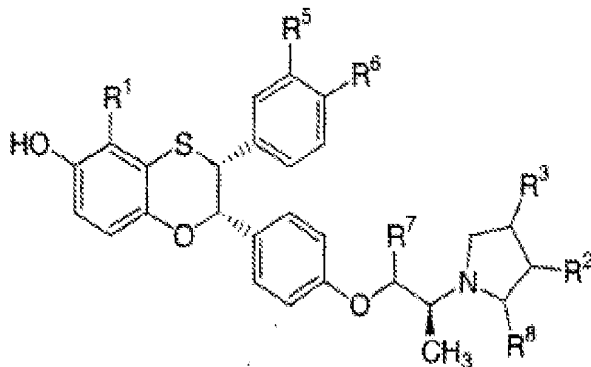
o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), CH_2F ou hidrogénio, desde que os símbolos R^4 e R^7 não representem em simultâneo hidrogénio;

o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

De acordo com uma classe de compostos da presente invenção, o símbolo R^4 representa CH_3 , ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

Uma classe de compostos da presente invenção satisfaz a fórmula estrutural química:



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

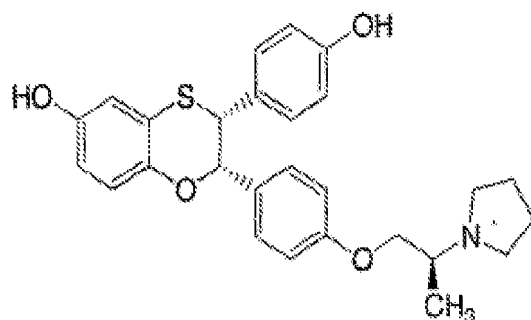
o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

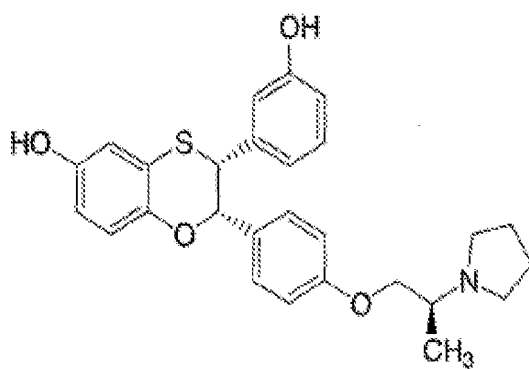
ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

De acordo com uma classe de compostos da presente invenção, o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre o conjunto constituído por hidrogénio e fluoro.

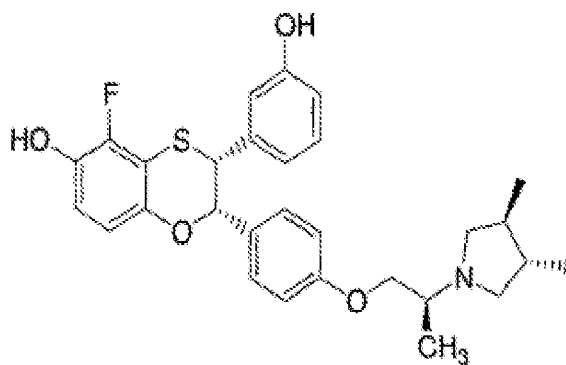
Como exemplos não limitativos da presente invenção refere-se:



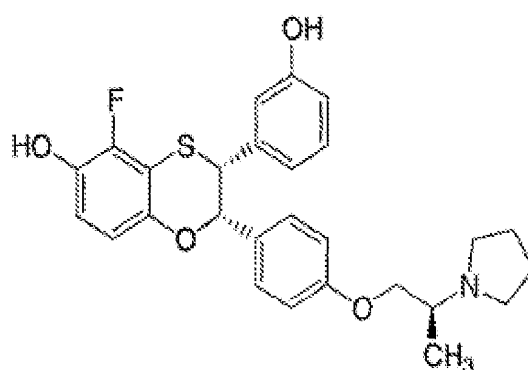
(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-(4-{[(2S)-2-pirrolidin-1-il-propil]-oksi}-fenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



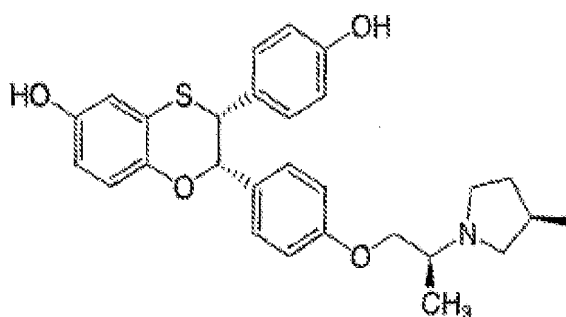
(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-(4-{[(2S)-2-pirrolidin-1-il-propil]-oksi}-fenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



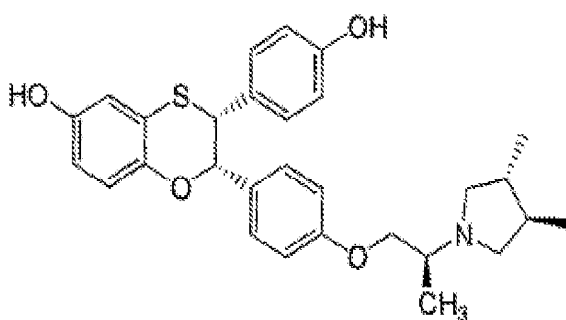
(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3S,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



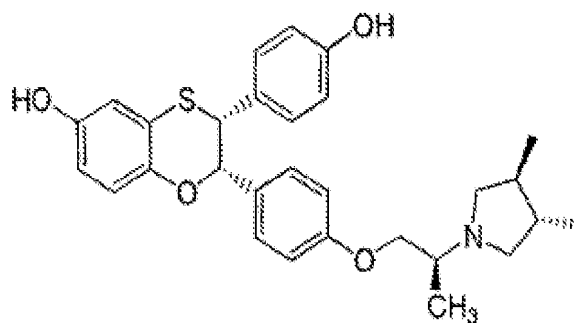
(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-(4-{[(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropil]-oksi}-fenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



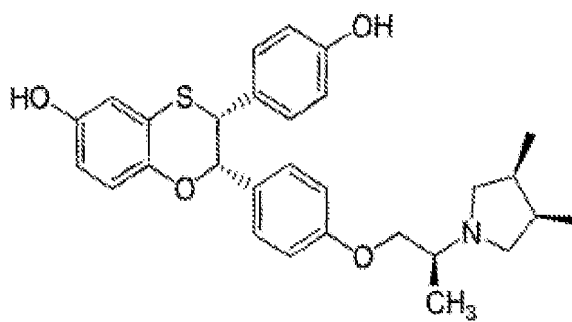
(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3R)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



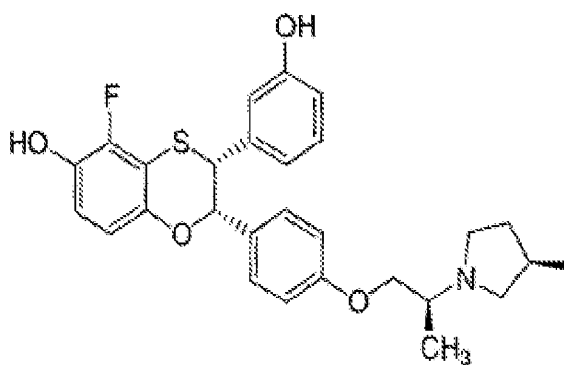
(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3R,4R)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-3-(4-hidroxifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



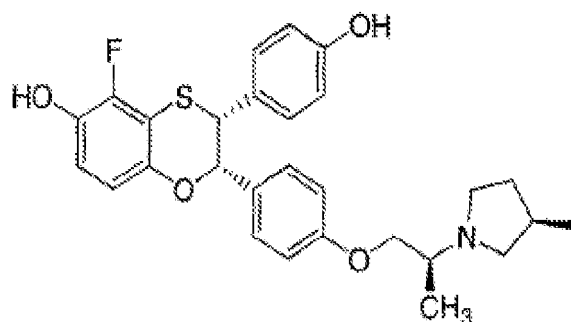
(2S,3R)-2-[4-((2S)-2-[(3S,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-3-(4-hidroxifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



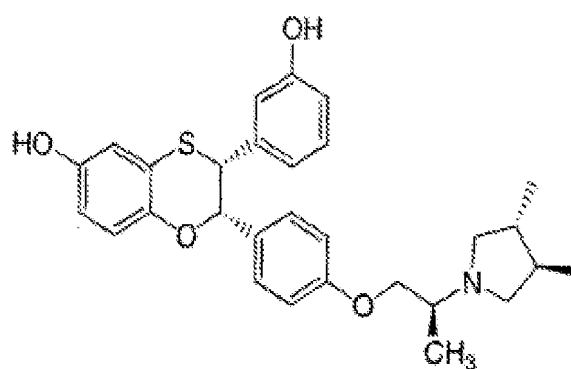
(2S,3R)-2-[4-((2S)-2-[(3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-3-(4-hidroxifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



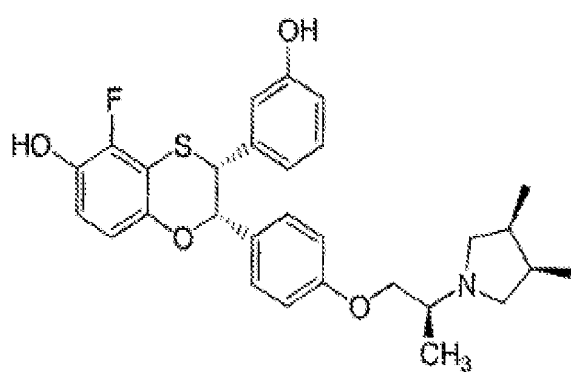
(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-((2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-propil}-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



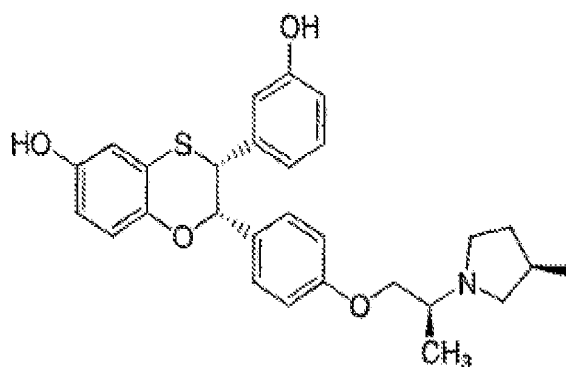
(2S,3R)-5-fluoro-3-(4-hidroksifenil)-2-[4-((2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



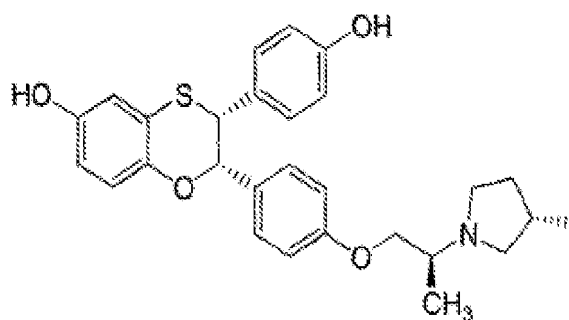
(2S,3R)-2-[4-((2S)-2-[(3R,4R)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-3-(3-hidroksifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



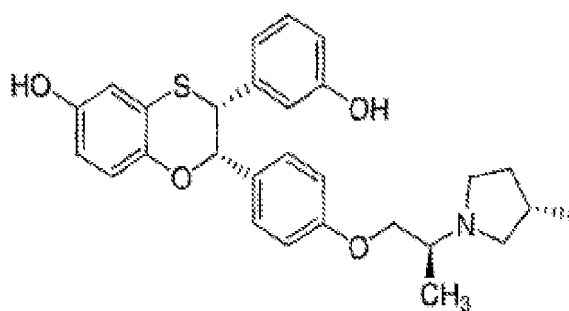
(2S,3R)-2-[4-((2S)-2-[(3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-5-fluoro-3-(3-hidroksifenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



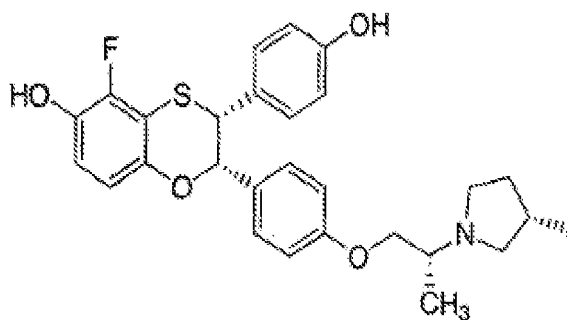
(2S,3R)-3-(3-hidroksifenil)-2-[4-((2S)-2-[(3R)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



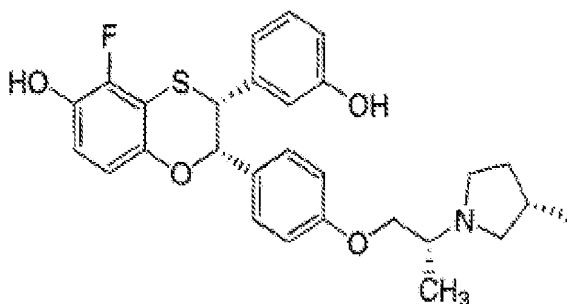
(2S,3R)-3-(4-hidroksifenil)-2-[4-(((2S)-2-[(3S)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



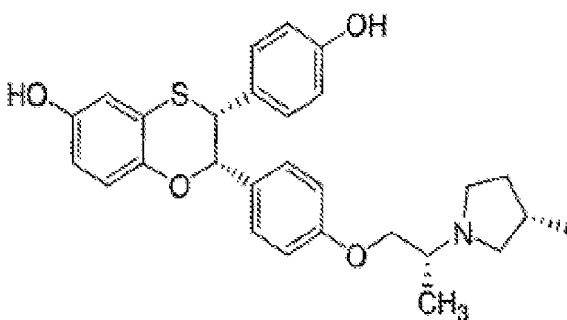
(2S,3R)-3-(3-hidroksifenil)-2-[4-((2S)-2-[(3S)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



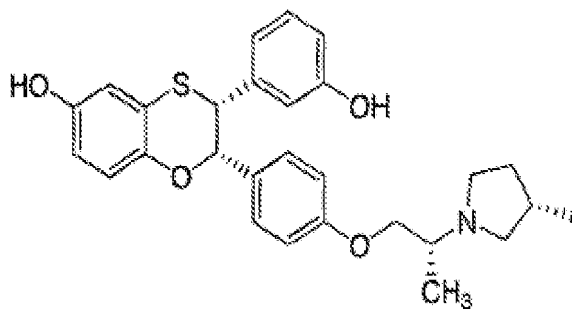
(2S,3R)-5-fluoro-3-(4-hidroksifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroksifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



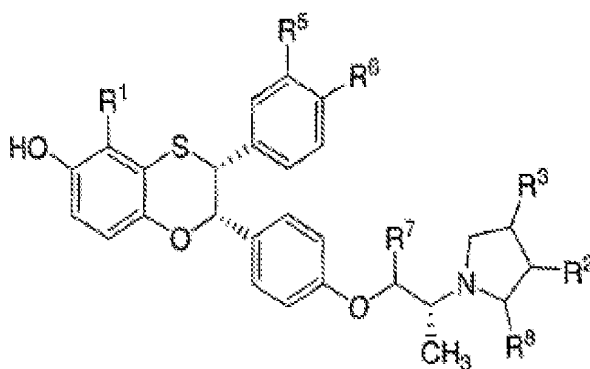
(2S,3R)-3-(4-hidroksifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]-propil)-oksi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoksatiin-6-ol;



(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil}-oxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

e seus sais, estereoisómeros e formas quirais farmacologicamente aceitáveis.

Uma classe de compostos da presente invenção satisfaz a fórmula estrutural química:



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo(C_1-C_3) ou CH_2F ;

o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo(C_1-C_3) ou CH_2F ;

ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

O âmbito da presente invenção também compreende uma composição farmacêutica constituída por um composto de fórmula estrutural I, tal como descrito antes, e um veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção também abrange uma composição farmacêutica constituída por um veículo farmacêuticamente aceitável e qualquer um dos compostos especificamente descritos na presente memória descritiva. A presente invenção também diz respeito a métodos para a preparação das composições farmacêuticas da presente invenção. A presente invenção também diz respeito a processos e intermediários úteis para a preparação dos compostos e das composições farmacêuticas da presente invenção. Estes e outros aspectos da invenção serão evidentes a partir dos ensinamentos aqui descritos.

Utilidade

Os compostos da presente invenção são moduladores selectivos dos receptores de estrogénio e, por tal motivo, úteis para o tratamento ou para a prevenção de diversas doenças e patologias associadas ao funcionamento dos receptores de estrogénio em mamíferos e de preferência em seres humanos. Especificamente, os compostos da presente invenção exibem uma afinidade selectiva potente para o $ER\alpha$. Também actuam como antagonistas nos tecidos mamário e uterino e como agonistas nos ossos e lípidos. Os compostos

da presente invenção conferem um antagonismo substancialmente superior ao estradiol, e, simultaneamente, exibem um agonismo substancialmente inferior sobre tecidos uterinos, sem no entanto perderem a afinidade ou selectividade para o receptor, em comparação com os compostos anteriormente conhecidos.

A expressão "diversas doenças e patologias associadas ao funcionamento do receptor de estrogénio" abrange, mas sem que isso constitua qualquer limitação, perda óssea, fracturas ósseas, osteoporose, osteoporose induzida por glucocorticóides, doença de Paget, aumento anormal do *turnover* ósseo, doença periodontal, perda de dentes, artrite reumatóide, osteoartrite, osteólise periprotésica, osteogenese imperfeita, doença óssea metastática, hipercalcemia maligna, mielomas múltiplos, degeneração de cartilagem, endometriose, doença fibróide uterina, cancro da mama, do útero ou da próstata, afrontamentos, doença cardiovascular, deficiência da função cognitiva, perturbações cerebrais degenerativas, restenose, ginecomastia, proliferação das células do músculo liso vascular, obesidade e incontinência. Para o tratamento de tais patologias com os compostos reivindicados pela invenção, a quantidade terapêutica necessário irá variar em função da doença específica, sendo facilmente determinada pelo especialista na matéria. Embora o tratamento e a prevenção estejam compreendidas pelo âmbito da invenção, o tratamento destas patologias constitui a utilização preferida.

A presente invenção também diz respeito a métodos para produzir um efeito agonista no receptor de estrogénio num mamífero que necessite de tal tratamento, por meio da

administração dos compostos e das composições farmacêuticas da presente invenção. O efeito agonista no receptor de estrogénio pode ser um efeito agonista em ER α , um efeito agonista em ER β ou um efeito agonista misto em ER α e ER β .

Constitui a utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de cancro, em particular cancro da mama, do útero ou da próstata, num mamífero que necessite de tal tratamento, por meio da administração dos compostos e das composições farmacêuticas da presente invenção. A utilidade dos SERM para o tratamento do cancro da mama, do útero ou da próstata é conhecido na literatura, veja-se T. J. Powles, "Breast cancer prevention", *Oncologist* 2002; 7(1): 60-4; Park, W. C. e Jordan, V. C., "Selective estrogen receptor modulators (SERMS) and their roles in breast cancer prevention". *Trends Mol Med.* 2002 Feb; 8(2): 82-8; Wolff, A. C. et al., "Use of SERMs for the adjuvant therapy of early-stage breast cancer", *Ann N Y Acad Sci.*, Dez. de 2001; 949: 80-8; Steiner, M. S. et al., "Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer", *Urology*, Abr. 2001; 57 (4 Supl. 1): 68-72.

Constitui uma outra utilizada da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de doenças ósseas metastáticas num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilidade dos SERM para o tratamento de doenças ósseas metastáticas é conhecida na literatura, veja-se, Campisi, C. et al., "Complete resoultion of breast cancer bone metastasis

through the use of beta-interferon and tamoxifen" Eur J Gynaecol Oncol 1993; 14(6):479-83.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de ginecomastia num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilidade dos SERM para o tratamento de ginecomastia é conhecida na literatura, veja-se, Ribeiro, G. e Swindell R., "Adjuvant tamoxifen for male breast cancer". Br J Cancer 1992; 65:252-254; Donegan, W., "Cancer of the Male Breast", JGSM, Vol. 3, nº 4, 2000.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por glucocorticóides, hipercalcemia maligna, perda óssea ou fracturas ósseas num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilidade dos SERM para o tratamento ou para a prevenção de osteoporose, hipercalcemia maligna, perda óssea ou fracturas ósseas é conhecida na literatura, veja-se, Jordan, V. C. et al., "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease", Natl Cancer Inst, Out. 2001; 93(19): 1449-57; Bjarnason, NH et al., "Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis", Osteoporosis Int, 2001; 12(11): 922-3; Fentiman I. S., "Tamoxifen protects against steroid-induced

bone loss", Eur J Cancer 28: 684-685 (1992); Rodan, G. A. et al., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases", Science, Vol. 289, 1 de Set. de 2000.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de doenças periodontais ou perda de dentes num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento de doenças periodontais ou de perda de dentes num mamífero é conhecida na literatura, veja-se, Rodan, G. A. et al., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases", Science, Vol. 289, 1 de Set. de 2000, págs. 1508-14.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção da doença de Paget num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento da doença de Paget num mamífero é conhecida na literatura, veja-se, Rodan, G. A. et al., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases", Science, Vol. 289, 1 de Set. de 2000, págs. 1508-14.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de doenças fibróides uterinas num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento de fibróides uterinos ou liomomas

uterinos é conhecida na literatura, veja-se, Palomba, S. et al., "Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women", *Fertil Steril.*, Jul. de 2001; 76(1): 38-43.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de obesidade num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento de obesidade é conhecida na literatura, veja-se, Picard, F. et al., "Effects of the estrogen antagonist EM-652. HCl on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats" *Int J Obes Relat Metab Disord.*, Jul. de 2000; 24(7): 830-40.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de degeneração de cartilagens, artrite reumatóide ou osteoartrite num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento da degeneração de cartilagens, artrite reumatóide ou osteoartrite é conhecida na literatura, veja-se, Badger, A. M. et al., "Idoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator, is effective in a rat model of adjuvant-induced arthritis". *J Pharmacol Exp Ther.*, Dez. de 1999; 291(3): 1380-6.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de endometriose num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste

em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento de endometriose é conhecida na especialidade, veja-se, Steven R. Goldstein, "The Effect of SERMs on the Endometrium", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 949: 237-242 (2001).

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de incontinência urinária num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento de incontinência urinária é conhecida na especialidade, veja-se, Goldstein, S. R., "Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation", *Obstet Gynecol.* Jul. de 2001; 98(1): 91-6 e Matsubara, S., et al., "Estrogen Levels Influence Beta-3-adrenoreceptor-mediated Relaxation of the Female Rat Detrusor Muscle", *Urology*, 59: 621-625, 2002.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de doenças cardiovasculares, restenose, diminuição dos níveis de colesterol LDL e inibição da proliferação de células do músculo liso vascular num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilização dos SERM para o tratamento ou para a prevenção de doenças cardiovasculares, restenose, diminuição dos níveis de colesterol LDL e inibição da proliferação de

células do músculo liso vascular é conhecida na especialidade, veja-se, Nuttall, ME et al., "Idoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator prevents bone loss and lowers cholesterol levels in ovariectomized rats and decreases uterine weight in intact rats", *Endocrinology*, Dez. de 1998; 139(12): 5224-34; Jordan, V. C. et al., "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease", *Natl Cancer Inst*, Out. de 2001; 93(19): 1449-57; Guzzo JA., "Selective estrogen receptor modulators--a new age of estrogens in cardiovascular disease?", *Clin Cardiol*, Jan- de 2000; 23(1): 15-7; Simoncini T, Genazzani AR., "Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators", *Curr Opin Obstet Gynecol*, Jun. de 2000; 12(3): 181-7.

Constitui uma outra utilidade da invenção um método para o tratamento ou para a prevenção de deficiência na função cognitiva ou distúrbios cerebrais degenerativos num mamífero, que necessite de tal tratamento, o qual consiste em administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou das composições farmacêuticas descritas antes. A utilidade dos SERM para a prevenção de deficiência na função cognitiva é conhecida na especialidade, veja-se, Yaffe, K., K. Krueger, S. Sarkar, et al. 2001, "Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene", *N. Eng. J. Med.*, 344: 1207-1213.

Para exemplificar a invenção é possível referir a utilização de qualquer um dos compostos descritos antes para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou para a prevenção de osteoporose num mamífero que necessite de tal tratamento. Ainda para exemplificar a invenção

refere-se a utilização de qualquer um dos compostos descritos antes para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou para a prevenção de: perda óssea, reossorção óssea, fracturas ósseas, doenças ósseas metastáticas e/ou distúrbios associados ao funcionamento de estrogénio.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, de preferência seres humanos, por si sós ou, de preferência, em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, facultativamente com adjuvantes conhecidos, tais como alúmen, numa composição farmacêutica, em conformidade com práticas farmacêuticas convencionais. Os compostos podem ser administrados por via oral ou parentérica, incluindo as vias de administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, rectal e tópica.

No caso de comprimidos para administração por via oral, como veículos normalmente utilizados refere-se lactose e amido de milho, sendo habitualmente adicionados agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio. Para a administração por via oral sob a forma de cápsulas, como diluentes úteis refere-se lactose e amido de milho anidro. Para a utilização oral de um composto terapêutico de acordo com a invenção, o composto seleccionado pode ser administrado, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa. Para a administração por via oral sob a forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco activo pode ser combinado com um veículo oral inerte, farmacêuticamente aceitável e não tóxico, tal como lactose, amido, sacarose, glicose, metil-celulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e

semelhantes; para a administração por via oral sob a forma de um líquido, os componentes orais de fármaco podem ser combinados com qualquer veículo oral inerte, farmacologicamente aceitável e não tóxico, tal como etanol, glicerol, água e semelhantes. Além do mais, caso seja desejado ou necessário, também é possível incorporar na mistura aglutinantes, lubrificantes, agentes desintegrantes ou agentes corantes adequados. Como aglutinantes adequados refere-se amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como goma de acácia, adragante ou alginato de sódio, carboximetil-celulose, polietileno-glicol, ceras e semelhantes. Como lubrificantes utilizáveis nestas formas de dosagem refere-se oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Como agentes desintegrantes refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, amido, metil-celulose, agar, bentonite, goma de xantano e semelhantes. no caso de serem necessárias suspensões aquosas para utilização oral, então o ingrediente activo é combinado com agentes emulsionantes e de suspensão. Se desejado, é possível adicionar determinados agentes edulcorantes e/ou aromatizantes. Para a administração por via intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, são normalmente preparadas soluções estéreis do ingrediente activo, sendo o pH das soluções devidamente ajustado e tamponado. Para a utilização intravenosa, a concentração total de solutos deverá ser controlada para se obter uma solução isotónica.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados sob a forma de sistemas lipossómicos de

distribuição, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de diversos fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

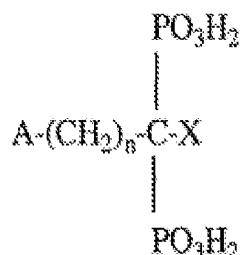
Os compostos da presente invenção também podem ser administrados por meio da utilização de anticorpos monoclonais, como veículos individuais, aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos da presente invenção também podem ser acoplados a polímeros solúveis, tais como veículos dirigidos de fármacos. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxi-estilaspirtamina-fenol ou óxido de polietileno-polilisina substituída com resíduos de palmitoílo. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis, os quais são úteis para se alcançar uma libertação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico e poliglicólico, poliepsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros com blocos reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

Os compostos da presente invenção também são úteis em combinação com agentes conhecidos úteis para o tratamento ou para a prevenção de perda óssea, fracturas ósseas, osteoporose, osteoporose induzida por glucocorticóides, doença de Paget, aumento anormal do *turnover* ósseo, doenças periodontais, perda de dentes, artrite reumatóide, osteoartrite, osteólise periprotésica, osteogenese

imperfeita, doenças ósseas metastáticas, hipercalcemia maligna e mielomas múltiplos, degeneração de cartilagens, endometriose, doença fibróide uterina, cancro da mama, do útero e da próstata, afrontamentos, doenças cardiovasculares, deficiência da função cognitiva, distúrbios cerebrais degenerativos, restenose, ginecomastia, proliferação das células do músculo liso vascular, obesidade e incontinência. As combinações dos compostos da presente invenção com outros agentes úteis para o tratamento ou para a prevenção de osteoporose ou de outros distúrbios ósseos estão abrangidas pelo âmbito da invenção. Um especialista na matéria será capaz de distinguir as combinações de agentes que poderão ser úteis com base nas características particulares dos fármacos e da doença implicados. Como tais agentes refere-se os seguintes: um bisfosfonato orgânico; um inibidor de catepsina K; um estrogénio ou um modulador do receptor de estrogénio; um modulador do receptor de androgénio; um inibidor de ATPase do protão de osteoclasto; um inibidor de HMG-CoA-reductase; um inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol; um antagonista do receptor de integrina; um agente anabólico osteoblasto, tal como PTH; calcitonina; vitamina D ou um análogo sintético de vitamina D; um inibidor de aromatase; inibidores da reabsorção selectiva de serotonina (SSRI) e seus sais e misturas farmacêuticamente aceitáveis. Como combinação preferida refere-se a de um composto da presente invenção com um bisfosfonato orgânico. Como outra combinação preferida refere-se um composto da presente invenção com um inibidor de catepsina K. Como outra combinação preferida refere-se um composto da presente invenção com um estrogénio. Como outra combinação preferida refere-se um

composto da presente invenção com um modulador do receptor de androgénio. Como outra combinação preferida refere-se um composto da presente invenção com um agente anabólico osteoblasto.

O termo "bisfosfonato orgânico" inclui, mas sem que isso constitua qualquer limitação, compostos de fórmula estrutural química



em que o símbolo n representa um número inteiro entre 0 e 7 e cada um dos símbolos A e X representa um grupo seleccionado independentemente entre o conjunto constituído H, OH, halogéneo, NH_2 , SH, fenilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{30}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{30}$) ou ramificado, estrutura bicíclica de anel que contém dois ou três átomos de N, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{30}$) substituído, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) substituído com NH_2 , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) ou ramificado substituído com NH_2 , dialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) substituído com NH_2 , alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) substituído com tio, tiofenilo, halo-feniltio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) substituído com fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo e benzilo, de tal modo que os símbolos A e X não representem um grupo seleccionado entre H ou OH quando o símbolo n representar 0; ou os símbolos A e X, considerados em conjunto com o átomo ou átomos de carbono ao quais se encontram ligados, formam um anel ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$).

Nas fórmulas químicas referidas antes, os grupos alquilo podem ser lineares, ramificados ou cíclicos, desde

que sejam seleccionados átomos suficientes para a fórmula química. O grupo alquilo (C_1-C_{30}) pode compreender diversos substituintes, incluindo, como exemplos não limitativos, os seleccionados entre o conjunto constituído por fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazonilo, NH_2 , alquilo- ou dialquilo- (C_1-C_{10}) substituído com NH_2 , OH, SH e alcoxi (C_1-C_{10}).

A fórmula química referida antes também pretende abranger estruturas complexas carbocíclicas, aromáticas e com heteroátomos para os substituintes de A e/ou X, incluindo, como exemplos não limitativos, os grupos naftilo, quinolilo, isoquinolilo, adamantilo e clorofeniltio.

Os sais e derivados farmacêuticamente aceitáveis de bisfosfonatos também são úteis. Como exemplos não limitativos dos sais refere-se os seleccionados entre o conjunto constituído por metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, amónio e amónio substituído com mono-, di-, tri ou tetra-alquilo (C_1-C_{30}). Como sais preferidos refere-se os seleccionados entre o conjunto constituído por sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio e amónio. Como sais mais preferidos refere-se os sais de sódio. Com exemplos não limitativos de derivados refere-se os seleccionados entre o conjunto constituído por ésteres, hidratos e amidas.

Faz-se observar que os termos "bisfosfonato" e "bisfosfonatos", tal como aqui utilizados referindo-se aos agentes terapêuticos da presente invenção, pretendem compreender também difosfonatos, ácidos bifosfónicos e ácidos difosfónicos, bem como os sais e derivados destes materiais. A utilização de uma nomenclatura específica para referir o bisfosfonato ou bisfosfonatos não pretende limitar o âmbito da presente invenção, salvo quando

especificado de outro modo. Devido à mistura de nomenclatura utilizada nos dias de hoje pelos especialistas na matéria, as referências a um peso ou percentagem específicos de um composto bisfosfonato na presente invenção tem por base o peso do ácido activo, salvo quando indicado de outro modo. Por exemplo, a expressão "cerca de 5 mg de um bisfosfonato inibidor da resorção óssea seleccionado entre o conjunto constituído por alendronato, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas, com base no peso do ácido alendrónico activo" designa que a quantidade do compostos bisfosfonato seleccionado é calculada com base em 5 mg de ácido alendrónico.

Como exemplos não limitativos de bisfosfonatos úteis de acordo com a presente invenção refere-se os seguintes: ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico.

O alendronato (também conhecido como alendronato de sódio ou tri-hidrato de alendronato monossódico), é o tri-hidrato monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxi-butilideno-1,1-bisfosfónico.

O ácido alendrónico e o alendronato encontram-se descritos nas patentes de invenção norte-americanas nº 4 922 007 de Kieczykowski et al., publicada a 1 de Maio de 1990; nº 5 019 651 de Kieczykowski et al., publicada a 28 de Maio de 1991; nº 5 510 517, de Dauer et al., publicada a 23 de Abril de 1996; nº 5 648 491, de Dauer et al., publicada a 15 de Julho de 1997.

Ácido ciclo-heptilaminometileno-1,1-bisfosfónico, YM 175, Yamanouchi (incadronato, anteriormente conhecido como cimadronato), conforme descrito na patente de invenção

norte-americana nº 4 970, 335, de Isomura et al., publicada a 13 de Novembro de 1990.

O Ácido 1,1-diclorometileno-1,1-difosfónico (ácido clodrónico), e o seu sal dissódico (clodronato, Procter e Gamble), encontram-se descritos na patente belga nº 672 205 (1966) e na obra J. Org. Chem 32, 4111 (1967).

Ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno-1,1-bisfosfónico (EB-1053).

Ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido etidrónico).

O ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)-propilideno-1,1-bisfosfónico, também conhecido como BM-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronato), encontra-se descrito na patente de invenção norte-americana nº 4 927 814, publicada a 22 de Maio de 1990.

1-Hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridina-3-il-etilideno (minodronato).

Ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-1,1-bisfosfónico (neridronato).

Ácido 3-(dimetilamino)-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (olpadronato).

Ácido 3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico (pamidronato).

O ácido [2-(2-piridinil)-etilideno]-1,1-bisfosfónico (piridronato) encontra-se descrito na patente de invenção norte-americana nº 4 761 406.

Ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato).

Ácido (4-clorofenil)-tiometano-1,1-disfosfónico (tiludronato), conforme descrito na patente de invenção norte-americana nº 4 876 248, de Breliere et al., publicada a 24 de Outubro de 1989.

Ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-etilideno-1,1-bisfosfónico (zoledronato).

Como exemplos não limitativos de bisfosfonatos refere-se alendronato, cimadronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato e zolendronato, e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Como bisfosfonato particularmente preferido refere-se o alendronato e em particular um sal de sódio, potássio, cálcio, magnésio ou amónio do ácido alendrónico. Como exemplo do bisfosfonato preferido refere-se o sal de sódio do ácido alendrónico e, em particular, o sal de sódio hidratado do ácido alendrónico. O sal pode ser hidratado com um número inteiro de moles de água. Como exemplo do bisfosfonato preferido refere-se um sal de sódio hidratado do ácido alendrónico e, em particular, quando o sal hidratado é o tri-hidrato monossódico de alendronato.

Faz-se observar que é possível utilizar misturas de dois ou vários bisfosfonatos activos.

A dosagem exacta de bisfosfonato orgânico irá variar em função do calendário de dosagem, do bisfosfonato particular seleccionado, da idade, do tamanho, do sexo e do estado geral do ser humano, da natureza e da gravidade da patologia que se pretende tratar e de outros factores médicos e físicos relevantes. Assim, não é possível especificar uma quantidade farmacologicamente eficaz exacta, sendo esta facilmente determinada pelo médico assistente ou pessoas prestadora de cuidados médicos. As quantidades adequadas podem ser determinadas por experimentação de rotina a partir de modelos animais e de estudos clínicos

humanos. De um modo geral, a quantidade adequada de bisfosfonatos é seleccionada para se obter um efeito inibidor da reossorção óssea, isto é, é administrada uma quantidade de bisfosfonato que inibe a reossorção óssea. Para os seres humanos, uma dose oral eficaz de bisfosfonato está normalmente compreendida entre cerca de 1,5 e cerca de 6000 µg/kg de massa corporal e de preferência entre cerca de 10 e cerca de 2000 µg/kg de massa corporal. No caso do tri-hidrato monossódico de alendronato, as doses habituais administradas a seres humanos estão normalmente compreendidas entre cerca de 2 mg/dia e cerca de 40 mg/dia e de preferência entre cerca de 5 mg/dia e cerca de 40 mg/dia. Nos E.U., as dosagens presentemente provadas para o tri-hidrato monossódico de alendronato são de 5 mg/dia para a prevenção de osteoporose, 10 mg/dia para o tratamento de osteoporose e 40 mg/dia para o tratamento da doença de Paget.

Em regimes de dosagem alternativos, o bisfosfonato pode ser administrado em intervalos diferentes do diário, por exemplo, sob a forma de uma dose por semana, duas doses por semana, uma dose de duas em duas semanas e duas doses mensais. Num regime de dosagem de uma toma por semana, o tri-hidrato monossódico de alendronato seria administrado em dosagens compreendidas entre 35 mg/semana e 70 mg/semana. Os bisfosfonatos também podem ser administrados mensalmente, mesmo de semestralmente, anualmente ou ainda menos frequentemente, veja-se o documento WO 01/97788 (publicado a 27 de Dezembro de 2001) e o documento WO 01/89494 (publicado a 29 de Novembro de 2001).

O termo "estrogénio" compreende, mas sem que isso constitua qualquer limitação, estrogénios que ocorrem naturalmente, estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3),

estrogénios sintéticos conjugados, contraceptivos orais e estrogénios sulfatados. Veja-se, Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC., "Production and actions of estrogens", N Engl J Med, 31 de Jan. de 2002; 346(5): 340-52.

A expressão "moduladores do receptor de estrogénio" designa os compostos que interferem ou inibem a ligação do estrogénio ao receptor, independentemente do mecanismo. Como exemplos de moduladores do receptor de estrogénio refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, estrogénio, progestogénio, estradiol, droloxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, tamoxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrante, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxii-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-2H-1-benzopirano-3-il]-fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-di-hidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona e SH646.

A expressão "inibidores de catepsina K" designa os compostos que interferem com a actividade da cisteína-protease-catepsina K. Como exemplos não limitativos de inibidores de catepsina K refere-se os que podem ser encontrados nos documentos PCT nº WO 00/55126 de Axys Pharmaceuticals e nº WO 01/49288 de Merck Frosst Canada & Co. e Axys Pharmaceuticals.

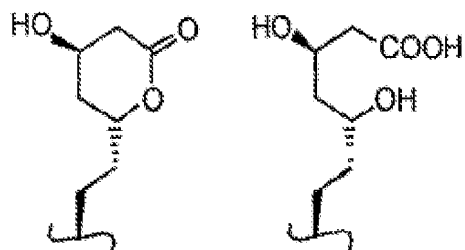
A expressão "moduladores do receptor de androgénio" designa compostos que interferem ou inibem a ligação de androgénios ao receptor, independentemente do mecanismo. Como exemplos de moduladores do receptor de androgénio refere-se finasterida e outros inibidores de 5 α -reductase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozole e acetato de abiraterona.

A expressão "um inibidor de ATPase de protão de osteoclasto" designa um inibidor da ATPase de protão, o qual pode ser encontrado na membrana apical do osteoclasto, sendo já referida como tendo um papel significativo no processo de ressorção óssea. Esta bomba de protões constitui um alvo atractivo para a concepção de inibidores da ressorção óssea que sejam potencialmente úteis para o tratamento e para a prevenção de osteoporose e de doenças metabólicas associadas. Veja-se C. Farina et al., "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents", DDT, 4: 163-172 (1999).

A expressão "inibidores de HMG-CoA-reductase" designa os inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductase. Os compostos que possuem uma actividade inibitória para HMG-CoA-reductase podem ser facilmente identificados recorrendo a ensaios bem conhecidos na especialidade. Veja-se, por exemplo, os ensaios descritos na patente de invenção norte-americana nº 4 231 938, coluna 6, e o documento WO 84/02131, págs. 30-33. Os termos "inibidor de HMG-CoA-reductase" e "inibidor de HMG-CoA-reductase" possuem o mesmo significado quando aqui utilizados.

Como exemplos de inibidores de HMG-CoA-reductase que é possível utilizar refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, lovastatina (MEEVACOR®; veja-se as patentes de invenção norte-americanas nºs 4 231 938, 4 294 926 e 4 319 039), simvastatina (ZOCOR®; veja-se as patentes de invenção norte-americanas nºs 4 444 784, 4 820 850 e 4 916 239), pravastatina (PRAVACHOL®; veja-se as patentes de invenção norte-americanas nºs 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 e 5 180 589), fluvastatina (LESCOL®; veja-se

as patentes de invenção norte-americanas n^{os} 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946 e 5 356 896), atorvastatina (LIPITOR[®]; veja-se as patentes de invenção norte-americanas n^{os} 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691 e 5,342, 952) e cerivastatina (também conhecida como rivastatina e BAYCHOL[®]; veja-se a patente de invenção norte-americana n^o 5 177 080). As fórmulas estruturais destes e de outros inibidores de HMG-CoA-reductase que podem ser utilizados nos métodos da presente invenção encontram-se descritas na página 87 da obra de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, págs. 85-89 (5 de Fevereiro de 1996) e nas patentes de invenção norte-americanas n^{os} 4 782 084 e 4 885 314. O termo "inibidor de HMG-CoA-reductase", tal como aqui utilizado, compreende todas as lactonas formas ácidos abertas farmaceuticamente aceitáveis (isto é, em que o anel lactona é aberto para formar o ácido livre), bem como as formas de sal e éster dos compostos que possuem uma actividade inibitória de HMG-CoA-reductase, pelo que as formas de tais sais, ésteres, de ácido aberto e de lactona estão abrangidas pelo âmbito da presente invenção. Nas estruturas I e II seguintes está ilustrada a porção lactona e a sua correspondente forma de ácido aberto.



Lactona

I

Ácido aberto

II

Nos inibidores de HMG-CoA-reductase em que pode existir uma forma de ácido aberto, as formas de sal e de éster podem ser preferencialmente preparadas a partir do ácido aberto, estando todas estas formas incluídas no significado do termo "inibidor de HMG-CoA-reductase", tal como aqui utilizado. De preferência, o inibidor de HMG-CoA-reductase é seleccionado entre lovastatina e sinvastatin e mais preferencialmente é a simvastatina. No presente texto, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis", no que diz respeito ao inibidor de HMG-CoA-reductase, deverá designar os sais não tóxicos dos compostos utilizados na presente invenção, os quais são normalmente preparados por meio da reacção do ácido livre com uma base orgânica ou inorgânica adequada, particularmente os formados a partir de catiões, tais como sódio, potássio, alumínio, cálcio, lítio, magnésio, zinco e tetrametilamónio, bem como os sais formados a partir de aminas, tais como amónia, etilenodiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, 1-p-clorobenzil-2-pirrolidina-1'-il-metilbenzimidazole, dietilamina, piperazina e tris-(hidroximetil)-aminometano. Como outros exemplos de formas de sais de inibidores de HMG-CoA-reductase é possível referir, mas sem que isso constitua qualquer limitação, acetato, benzeno-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edissilato, estolato, essilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato,

iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

Os derivados éster dos compostos inibidores de HMG-CoA-reductase descritos podem actuar com pró-fármacos, os quais, quando absorvidos na corrente sanguínea de um animal de sangue quente, podem ser clivados de um modo tal que libertem a forma de fármaco e permitam que o fármaco apresente uma eficácia terapêutica melhorada.

Tal como aqui utilizado, a expressão "inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol" designa um inibidor de uma proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), que é uma proteína que medeia a permuta de éster colesterílico em lipoproteínas de elevada densidade (HDL) para triglicéridos de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Como exemplo não limitativo de um inibidor de CETP refere-se o torcetrapib.

Tal como utilizado antes, a expressão "antagonistas do receptor de integrina" designa os compostos que antagonizam, inibem ou contrariam selectivamente a ligação de um ligando fisiológico à integrina $\alpha_v\beta_3$, a compostos que antagonizam, inibem ou contrariam selectivamente a ligação de um ligando fisiológico à integrina $\alpha_v\beta_5$, a compostos que antagonizam, inibem ou contrariam a ligação de um ligando fisiológico à integrina $\alpha_v\beta_3$ e à integrina $\alpha_v\beta_5$ e a compostos que antagonizam, inibem ou contrariam selectivamente a actividade de integrinas particulares expressas em células endoteliais. A expressão também diz

respeito aos antagonistas das integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$. O termo também diz respeito a antagonistas de qualquer combinação de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$. H. N. Lode e associados na obra PNAS USA 96: 1591-1596 (1999) observaram efeitos sinérgicos entre um antagonista de integrina α_v anti-angiogénico e uma proteína de fusão de anticorpo específico de tumor-citoquina (interleucina-2) na erradicação de metástases tumorais espontâneas. Os seus resultados sugerem que esta combinação demonstra potencial para o tratamento de cancro e do crescimento tumoral metastático. Os antagonistas do receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ inibem a ressorção óssea através de um mecanismo novo, que é diferente do verificado em todos os fármacos disponíveis no presente momento. As integrinas são receptores de adesão transmembranar heterodiméricos que medeiam as interacções célula-célula e célula-matriz. As subunidades α e β de integrina interactuam de um modo não covalente e ligam ligandos da matriz extracelular de um modo dependente de uma catião divalente. A integrina mais abundante nos osteoclastos é a $\alpha_v\beta_3$ ($> 10^7$ /osteoclasto), a qual parece desempenhar um papel limitador da taxa na organização citosquelética que é importante para a migração e polarização de células. O efeito antagonista de $\alpha_v\beta_3$ é seleccionado entre a inibição da ressorção óssea, a inibição de restenose, a inibição da degradação macular, a inibição de artrite e a inibição do cancro e do crescimento metastático.

A expressão "um agente anabólico de osteoblasto" designa agentes que constroem o osso, tal como PTH. A administração intermitente de uma hormona paratiróide (PTH)

ou os seus fragmentos do terminal amino e análogos demonstrou prevenir, interromper, reverter parcialmente a perda óssea e estimular a formação de osso em animais e em seres humanos. Para uma descrição mais minuciosa, veja-se D. W. Dempster *et al.*, "Anabolic actions of parathyroid hormone on bone", *Endocr Ver*, 14: 690-709 (1993). Os estudos demonstram os benefícios clínicos da hormona paratiróide na estimulação da formação de osso, aumentando assim a massa óssea e força. Os resultados foram descritos por RM Neer *et al.*, em *New Eng J Med*, 344 1434-1441 (2001).

Além disso, os fragmentos proteicos ou análogos associados à hormona paratiróide, tal como PTHrP-(1-36) demonstraram efeitos anti-calciúricos potentes [veja-se, M. A. Syed *et al.*, "Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy", *JCEM*, 86: 1525-1531 (2001)] e também podem ter potencial como agentes anabólicos para o tratamento de osteoporose.

A calcitonina é um péptido com 32 aminoácidos produzido principalmente pela tiróide e que se sabe que participa no metabolismo do cálcio e do fósforo. A calcitonina suprime a resorção do osso por meio da inibição da actividade dos osteoclastos. Assim, a calcitonina pode permitir que osteoblastos trabalhem de um modo mais eficaz e construir osso.

O termo "vitamina D" compreende, mas sem que isso constitua qualquer limitação, a vitamina D₃ (colecalfiferol) e a vitamina D₂ (ergocalciferol), as quais ocorrem naturalmente, precursores biologicamente inactivos de metabolitos hidroxilados biologicamente activos de

vitamina D: 1 α -hidroxi-vitamina D; 25-hidroxi-vitamina D e 1 α ,25-di-hidroxi-vitamina D. A vitamina D₂ e a vitamina D₃ possuem a mesma eficácia biológica em seres humanos. Quando a vitamina D₂ ou a vitamina D₃ entram na circulação, são hidroxiladas pelo citocromo P₄₅₀-vitamina D-25-hidroxilase para se obter a 25-hidroxi-vitamina D. O metabolito 25-hidroxi-vitamina D é biologicamente inerte e é novamente hidroxilado no rim pelo citocromo P450-mono-oxigenase, 25 (OH) D-1 α -hidroxilase, para se obter a 1,25-di-hidroxi-vitamina D. Quando o cálcio no soro diminui, verifica-se um aumento na produção da hormona paratiróide (PTH), que regula a homeostasia do cálcio e aumenta os níveis de cálcio no plasma por meio do aumento da conversão de 25-hidroxi-vitamina D em 1,25-di-hidroxi-vitamina D.

Crê-se que a 1,25-di-hidroxi-vitamina D seja responsável pelos efeitos da vitamina D no metabolismo do cálcio e dos ossos. O metabolito 1,25-di-hidroxi é a hormona activa que é necessária para manter a absorção de cálcio e a integridade do esqueleto. A homeostasia de cálcio é mantida pela 1,25-di-hidroxi-vitamina D induzindo as células estaminais monocíticas a diferenciar em osteoclastos e mantendo o cálcio em intervalos normais, o que proporciona uma mineralização óssea por deposição de hidroxiapatite de cálcio na superfície óssea, veja-se Holick, MF, "Vitamin D photobiology, metabolism, and clinical applications", em DeGroot L, Besser H, Burger HG, et al., ed. Endocrinology, 3^a ed., 990-1013 (1995). No entanto, níveis elevados de 1 α ,25-di-hidroxi-vitamina D₃ podem provocar um aumento da concentração de cálcio no sangue e no controlo anormal da concentração de cálcio pelo metabolismo ósseo, dando origem a hipercalcemia. A 1 α ,25-

di-hidroxi-vitamina D₃ também regula indirectamente a actividade osteoclástica no metabolismo ósseo, sendo esperado que níveis elevados façam aumentar a ressorção óssea excessiva na osteoporose.

A expressão "análogos sintéticos de vitamina D" inclui compostos que não ocorrem naturalmente e que actuam de um modo idêntico ao da vitamina D.

Tal como aqui utilizado, o termo "inibidor de aromatase" designa um inibidor de aromatase, que é uma enzima que actua sobre a aromatização do anel A na formação metabólica de diversas hormonas esteróides. Há diversos cancros, por exemplo, o cancro da mama, e outros distúrbios que são dependentes da circulação de hormonas esteróides que possuem um anel A aromático. Removendo a fonte de hormonas de anel A, tais cancros e outros distúrbios podem ser tratados. Como exemplos não limitativos de inibidores de aromatase refere-se anastrozole, letrozole e exemestano.

Os inibidores da reabsorção selectiva de serotonina actuam por meio do aumento da quantidade de serotonina no cérebro. Os SSRI têm vindo a ser utilizados com sucesso ao longo de uma década nos Estados Unidos para o tratamento de depressão. Como exemplos não limitativos de SSRI refere-se fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Os SSRI também têm vindo a ser utilizados para o tratamento de distúrbios associados ao funcionamento de estrogénio, tais como a síndrome pré-menstrual e o distúrbio dismórfico pré-menstrual. Veja-se Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Bjorn I, Nordh O., "Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome", J Psychosom Obstet Gynaecol, Dez. de 2000; 21(4): 205-11.

No caso de serem formuladas como dose fixa, tais produtos de combinação utilizam os compostos da presente invenção no intervalo de dosagem a seguir descrito e o(s) outro(s) agente(s) farmacêutico(s) activo(s) no seu intervalo de dosagem aprovado. Em alternativa, os compostos da presente invenção podem ser utilizados sequencialmente com outros agentes farmacêuticamente aceitáveis, caso seja inadequada uma formulação de combinação.

O termo "administração" e suas variantes (v.g., "administrar" um composto), quando referido a um composto da invenção, designa a introdução do composto ou de um pró-fármaco do composto no sistema do animal que necessite de tratamento. No caso de o composto da invenção ou de um seu pró-fármaco ser fornecido sob a forma de uma combinação com um ou mais agentes activos diferentes (v.g., um bisfosfonato, etc.), o termo "administração" e suas variantes pretende abranger a introdução em simultâneo ou sequencial do composto ou do seu pró-fármaco e de outros agentes. A presente invenção compreende no seu Âmbito pró-fármacos dos compostos da presente invenção. De um modo geral, tais pró-fármacos irão ser derivados funcionais dos compostos da presente invenção que são facilmente convertidos *in vivo* no composto desejado. Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administração" deverá abranger o tratamento das diversas patologias descritas com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode não ter sido especificamente descrito, mas que poderá ser convertido *in vivo* no composto específico após a administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a selecção e para a preparação de derivados pró-fármacos adequados

encontram-se descritos, por exemplo, na obra "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, a qual se considera aqui incorporada por referência na sua totalidade. Os metabolitos destes compostos compreendem espécies activas produzidas durante a introdução dos compostos da presente invenção no meio biológico.

A presente invenção também compreende uma composição farmacêutica útil para o tratamento de osteoporose ou outras doenças ósseas, o qual consiste na administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção, na presença ou na ausência de veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. As composições adequadas da presente invenção incluem soluções aquosas que compreendem os compostos da presente invenção e veículos farmacêuticamente aceitáveis, v.g., soluto salino, a pH, v.g., 7,4. As soluções podem ser introduzidas na corrente sanguínea do paciente por injeção local de bolus.

No caso de um composto de acordo com a presente invenção ser administrado a um paciente humano, então a dosagem diária irá ser normalmente determinada pelo médico assistente, em que a dosagem irá normalmente variar em função da idade, peso e da resposta individual do paciente, bem como da gravidade dos sintomas do paciente.

De acordo com uma aplicação exemplificativa, uma quantidade adequada do composto é administrada a um mamífero que está a ser submetido a tratamento. As dosagens orais da presente invenção, quando utilizadas para os efeitos indicados, irão estar compreendidas entre cerca de 0,01 mg por kg de massa corporal por dia (mg/kg/dia) e cerca de 100 mg/kg/dia, de preferência entre 0,01 e 10 mg/kg/dia e mais preferencialmente entre 0,1 e 5,0 mg/kg/

/dia. Para a administração por via oral, as composições são preferencialmente preparadas sob a forma de comprimidos que contêm 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 e 500 miligramas de ingrediente activo para o ajustamento sintomático da dosagem ao paciente que se pretende tratar. Tipicamente, um medicamento contém entre cerca de 0,01 mg e cerca de 500 mg do ingrediente activo e de preferência entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg de ingrediente activo. Para a administração por via intravenosa, as doses mais preferidas estão compreendidas entre cerca de 0,1 e cerca de 10 mg/kg/minuto, durante uma infusão com uma taxa constante. De um modo vantajoso, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dose diária individual ou então a dose diária total pode ser administrada em doses divididas, duas, três ou quatro vezes ao dia. Além do mais, os compostos preferidos da presente invenção podem ser administrados sob uma forma intranasal por via tópica utilizando veículos intranasais adequados ou por via transdérmica utilizando adesivos transdérmicos para a pele, os quais são conhecidos pelos especialistas na matéria. Para ser administrada sob a forma de sistemas de administração transdérmicos, a administração da dosagem irá ser, evidentemente, contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes úteis para o tratamento de patologias mediadas pelo estrogénio. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados em separado em instantes diferentes no decurso da terapia ou em simultâneo sob formas de combinação divididas ou individuais. Assim, a presente invenção compreende todos

esses regimes de tratamento em simultâneo ou alternado e o termo "administração" deverá ser interpretado em conformidade. Faz-se observar que o âmbito de combinações de compostos da presente invenção com outros agentes úteis para o tratamento de patologias mediadas por catepsina compreende qualquer combinação com qualquer composição farmacêutica útil para o tratamento de distúrbios associados ao funcionamento de estrogénio.

Assim sendo, o âmbito da invenção compreende a utilização dos compostos aqui reivindicados em combinação com um segundo agente seleccionado entre: um bisfosfonato orgânico; um inibidor de catepsina K, um estrogénio; um modulador do receptor de estrogénio; um modulador do receptor de androgénio; um inibidor de ATPase de protão de osteoclasto; um inibidor de HMG-CoA-reductase; um antagonista de integrina; um agente anabólico de osteoblasto; calcitonina; vitamina D; um análogo sintético de vitamina D; um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina; um inibidor de aromatase e seus sais e misturas farmacêuticamente aceitáveis.

Estes e outros aspectos da invenção serão evidentes a partir dos ensinamentos aqui descritos.

Definições

Tal como aqui utilizado, o termo "composição" pretende designar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directa ou indirectamente, de uma combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

A expressão "quantidade terapêuticamente eficaz", tal como aqui utilizada, designa a quantidade de composto activo ou de agente farmacêutico que proporciona uma resposta biológica ou medicinal num tecido, sistema, animal ou ser humano que está a ser seguido por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico.

Os termos "tratar" e "tratamento" de uma doença, tal como aqui utilizados, compreendem: prevenir a doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam num mamífero que possa ter sido exposto ou que tenha uma predisposição para a doença, mas que ainda não tenha experimentado ou evidenciado sintomas da doença; inibir a doença, isto é, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou dos seus sintomas clínicos ou aliviar a doença, isto é, provocar um retrocesso da doença ou dos seus sintomas clínicos.

O termo "ressorção óssea", tal como aqui utilizado, designa o processo pelo qual os osteoclastos degradam os ossos.

O termo "condições básicas", tal como aqui utilizado, designa a incorporação ou a utilização de uma base no meio de reacção. De acordo com a definição de Lowry-Bronsted, uma base é uma substância que aceita um protão; ou de acordo com a definição de Lewis, uma base é uma substância que pode fornecer um par de electrões para formar uma ligação covalente. Como exemplos de bases aqui utilizadas refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, bases de amina terciária, tais como trietilamina, diisopropiletilamina ou semelhantes.

O termo "condições acídicas", tal como aqui utilizado, designa a incorporação ou a utilização de um ácido no meio

de reacção. De acordo com a definição de Lowry-Bronsted, um ácido é uma substância que dá um protão; ou de acordo com a definição de Lewis, um ácido é a substância que aceita um par de electrões para formar uma ligação covalente. Como exemplos de ácidos aqui utilizados refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, ácidos carboxílicos fortes, tais como ácido trifluoroacético ou semelhantes, ácidos sulfónicos fortes, tais como ácido trifluorometano-sulfónico ou semelhantes, e ácidos de Lewis, tais como eterato de trifluoreto de boro, cloreto de estanho ou semelhantes.

O termo "agente redutor", tal como aqui utilizado, designa um reagente que é capaz de efectuar uma redução. Uma redução é a conversão de um grupo funcional ou de um intermediário que pertence a uma categoria para uma outra categoria inferior. Como exemplos de agentes redutores aqui utilizados refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, triorgano-silanos ou estananos, tais como trietilsilano, trifenilsilano, hidreto de tri-n-butil-estanho ou semelhantes. Como outros agentes redutores comuns refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, hidrogénio, níquel de Raney, hidreto de alumínio-lítio, hidreto de diisobutil-alumínio e semelhantes.

Tal como aqui utilizado, o termo "alquilo" pretende designar os grupos hidrocarboneto alifáticos saturados, de cadeia linear ou ramificada, que possuem um número específico de átomos de carbono. Por exemplo, (C₁-C₁₀), no termo "alquilo(C₁-C₁₀)" inclui os grupos que possuem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono num arranjo linear ou ramificado. Por exemplo, o termo "alquilo(C₁-C₁₀)"

inclui especificamente os grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo e semelhantes.

Tal como é evidente para os especialistas na matéria, o termo "halo" ou "halogéneo", tal como aqui utilizado, pretende designar átomos de cloro, flúor, bromo ou iodo.

A presente invenção também compreende derivados de N-óxido e derivados protegidos de compostos de fórmula estrutural I. por exemplo, no caso de os compostos de fórmula estrutural I conterem um átomo de azoto oxidável, então o átomo de azoto pode ser convertido num N-óxido por métodos conhecidos na especialidade. Também no caso de os compostos de fórmula estrutural I conterem grupos, tais como hidroxilo, carboxi, tiol ou qualquer outro grupo que contenha átomos de azoto, então esses grupos podem ser protegidos com grupos protectores adequados. É possível encontrar uma lista extensa de grupos protectores adequados na obra de T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cuja descrição se considera aqui incorporada por referência na sua totalidade. Os derivados protegidos dos compostos de fórmula estrutural I podem ser preparados por métodos bem conhecidos na especialidade.

Os compostos da presente invenção podem possuir centros assimétricos, eixos quirais e planos quirais (conforme descrito por E. L. Eliel e S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190), podem existir sob a forma de racematos, misturas racémicas e diastereómeros individuais, em que todos os isómeros possíveis e suas misturas,

incluindo isómeros ópticos, estão abrangidos pela presente invenção.

Tipicamente, os compostos representativos da presente invenção apresentam uma afinidade submicromolar para os receptores de estrogénio α e/ou β . Assim, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de mamíferos que padecem de distúrbios associados ao funcionamento de estrogénio.

Os compostos da presente invenção encontram-se disponíveis sob a forma racémica ou como enantiómeros individuais. De um modo conveniente, algumas estruturas são representadas graficamente como enantiómeros individuais, embora, salvo quando indicado de outro modo, pretendam incluir as formas racémicas e as formas enantiomericamente puras. No caso de ser indicada uma estereoquímica cis e trans para um composto da presente invenção, faz-se observar que a estereoquímica deverá ser considerada relativa, salvo quando indicado de outro modo. Por exemplo, uma designação (+) ou (-) deverá ser considerada como uma representação do composto indicado com a estereoquímica absoluta indicada.

As misturas racémicas podem ser separadas nos seus enantiómeros individuais por meio de diversos métodos convencionais. Tais métodos incluem, mas sem que isso constitua qualquer limitação, cromatografia quiral, derivatização com um auxiliar quiral e subsequente separação por cromatografia ou cristalização e cristalização fraccional de sais diastereoméricos. Também é possível utilizar processos de desracemização, tais como a protonação enantiomérica de um anião pró-quiral intermediário e semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes úteis para o tratamento de patologias mediadas por estrogénio. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados em separado em instantes diferentes no decurso da terapia ou em simultâneo sob formas de combinação divididas ou individuais. Assim, a presente invenção compreende todos esses regimes de tratamento em simultâneo ou alternado e o termo "administração" deverá ser interpretado em conformidade. Faz-se observar que o âmbito de combinações de compostos da presente invenção com outros agentes úteis para o tratamento de patologias mediadas por estrogénio compreende qualquer combinação com qualquer composição farmacêutica útil para o tratamento de distúrbios associados ao funcionamento de estrogénio.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção compreendem os sais não tóxicos convencionais dos compostos da presente invenção formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Como exemplos de sais não tóxicos convencionais refere-se os obtidos a partir de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes, bem como os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como os ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidroxilmaleixo, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzóico, fumárico, tolueno-sulfónico, metano-sulfónico, etano-dissulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético e semelhantes. a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis descrita

antes e de outros sais farmacêuticamente aceitáveis é descrita mais minuciosamente por Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19, aqui incorporada por referência. Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser sintetizados a partir dos compostos da presente invenção que contêm um radical básico ou ácido por métodos químicos convencionais. De um modo geral, os sais de compostos básicos são preparados por cromatografia de permuta iônica ou por reação da base livre com quantidades estequiométricas ou com uma quantidade em excesso do ácido inorgânico ou orgânico formador do sal desejado, num solvente adequado ou em diversas combinações de solventes. De igual modo, os sais dos compostos ácidos são formados por reações com a base inorgânica ou orgânica adequada.

Os novos compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas gerais, utilizando materiais adequados, sendo exemplificados pelos exemplos específicos subsequentes. No entanto, os compostos ilustrados nos exemplos não deverão ser considerados como sendo o único gênero que é abrangido pela invenção. Será evidente para os especialistas na matéria que é possível utilizar alterações conhecidas nas condições e nos processos dos seguintes procedimentos de preparação para preparar estes compostos. Todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius, salvo quando indicado de outro modo.

Para o propósito da presente memória descritiva, as abreviaturas seguintes possuem os significados indicados:

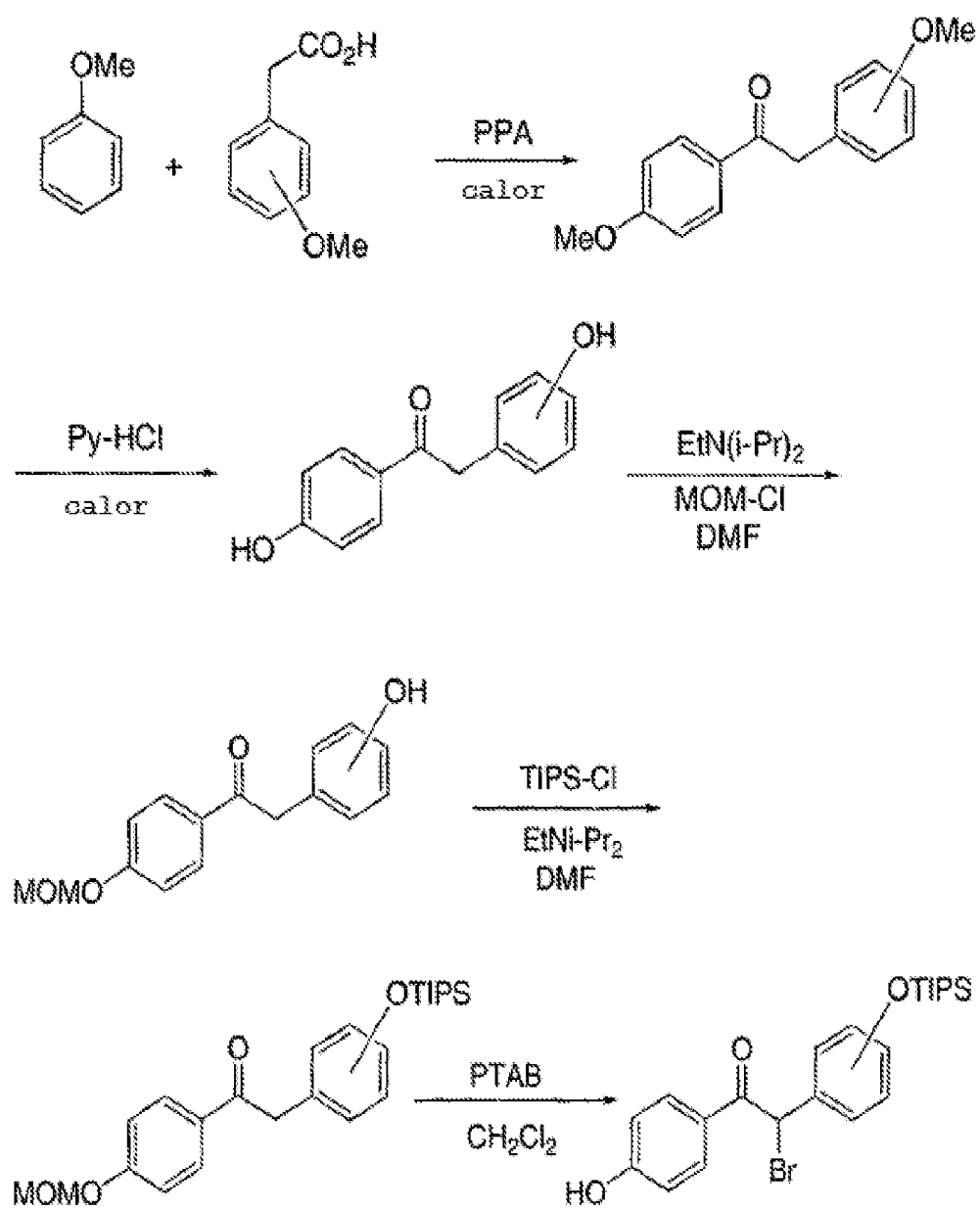
Bn =	benzilo
CHCl ₃ =	clorofórmio
CuSO ₄ =	sulfato de cobre

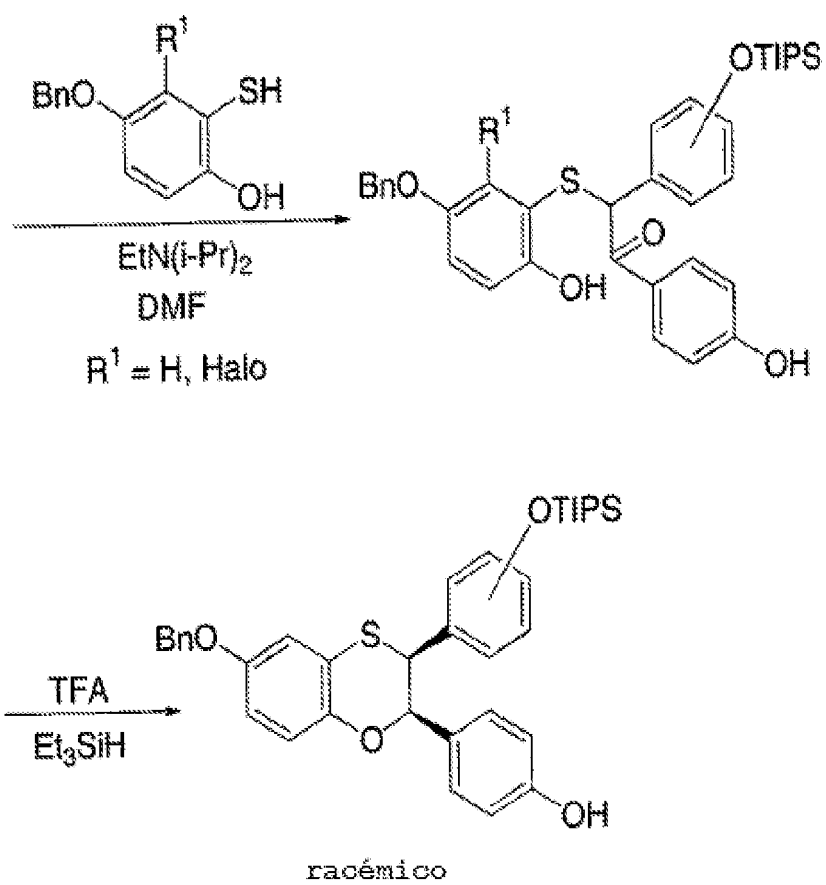
DIAD =	diisopropilazodicarboxilato
DMAP =	4-(dimetilamino)-piridina
DMF =	N,N-dimetilformamida
DMSO =	dimetilsulfóxido
Et ₃ N =	triethylamina
EtOAc =	acetato de etilo
EtOH =	etanol
HOAc =	ácido acético
K ₂ CO ₃ =	carbonato de potássio
MeOH =	metanol
MOM =	metoximetilo
MgSO ₄ =	sulfato de magnésio
Na ₂ CO ₃ =	carbonato de sódio
NaHCO ₃ =	bicarbonato de sódio
NaOH =	hidróxido de sódio
Na ₂ SO ₄ =	sulfato de sódio
NH ₄ Cl =	cloreto de amônio
Pd/C =	paládio sobre carvão
PPh ₃ =	trifenilfosfina
PPA =	ácido polifosfórico
PTAB =	perbrometo de trimetil-amônio-fenilo
Py =	piridina
ta =	temperatura ambiente
aq. sat. =	aquosa saturada
TBAF =	fluoreto de tetrabutyl-amônio
TFA =	ácido trifluoroacético
THF =	tetra-hidrofurano
TIPS =	triisopropilo
tlc =	cromatografia de camada fina
Me =	metilo
Et =	etilo
n-Pr =	propilo normal
i-Pr =	isopropilo
n-Bu =	butilo normal
i-Bu =	isobutilo
s-Bu =	butilo secundário
t-Bu =	butilo terciário

Os compostos da presente invenção podem ser preparados em conformidade com os seguintes esquemas I, II e III.

ESQUEMA I

Síntese para a preparação de di-hidro-benzoxatiinas

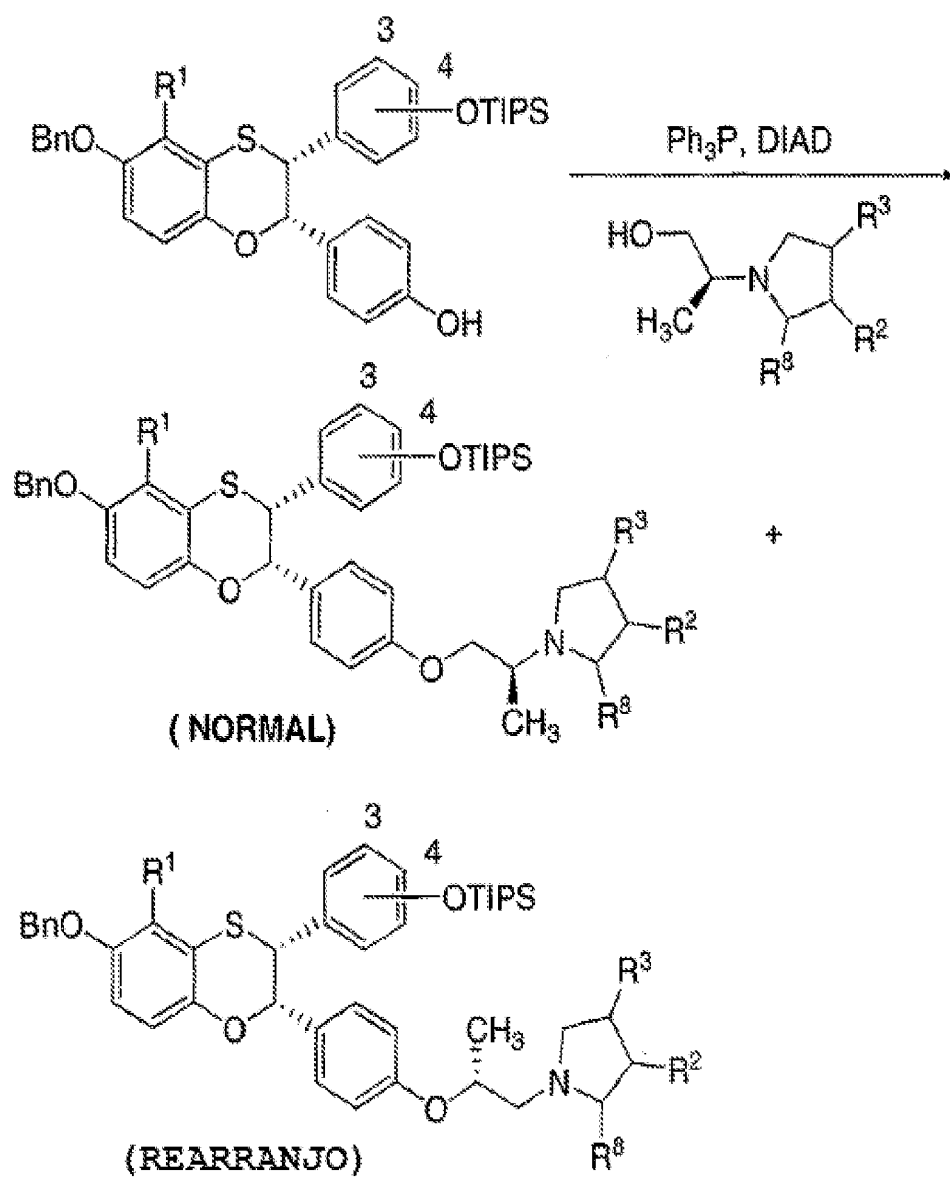




ESQUEMA II

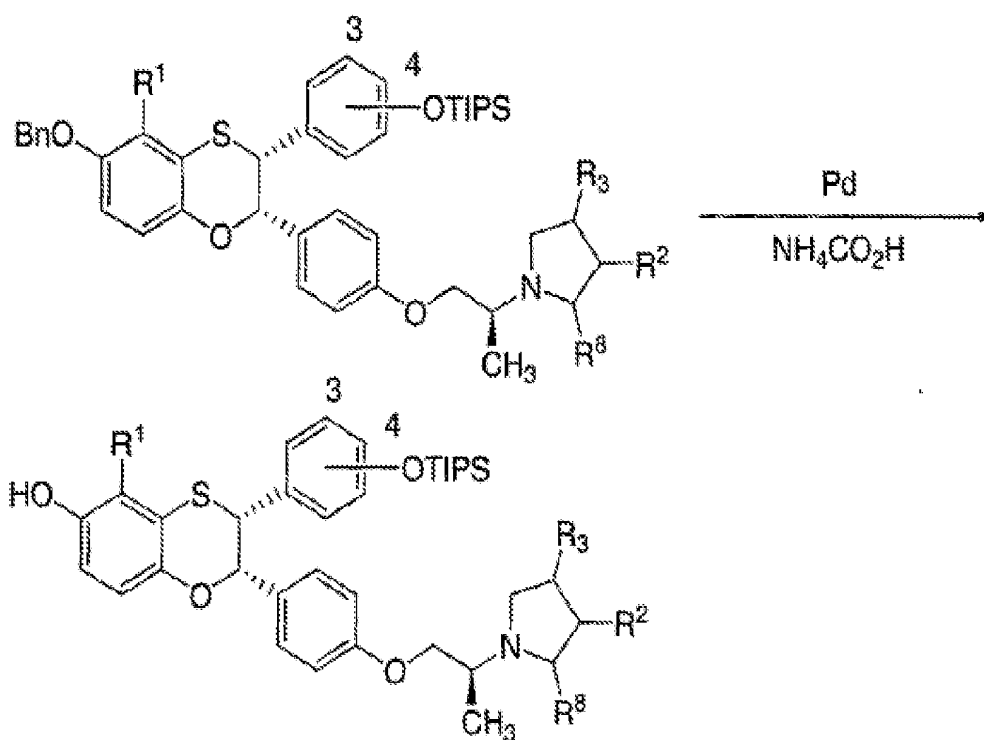
Síntese de di-hidro-benzoxatiina quirai

Passo 1. Reacção de Mitsunobu



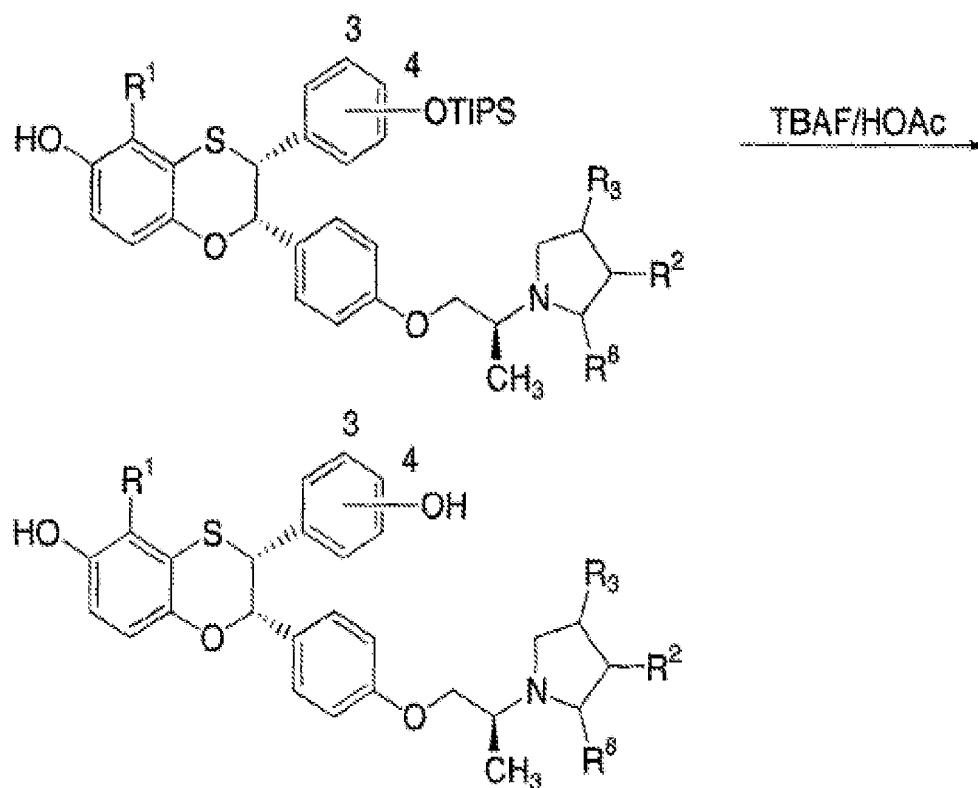
Os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^8 possuem as significações definidas antes.

Passo 2. Desbenzilação



Os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^8 possuem as significações definidas antes.

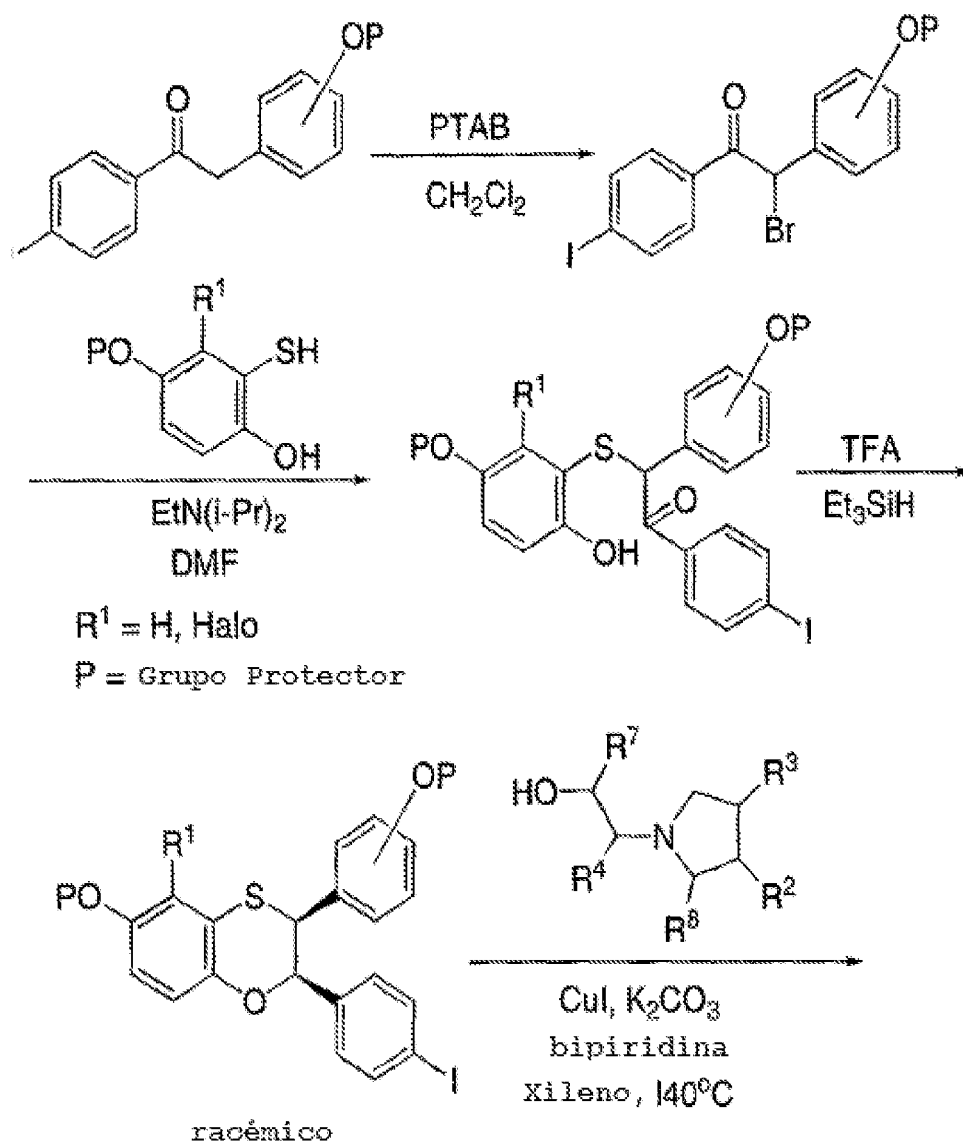
Passo 3. Dessililação



Os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^6 possuem as significações definidas antes.

ESQUEMA III

Síntese alternativa de di-hidro-benzoxatiina



Os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 e R^8 possuem as significações definidas antes.

No que diz respeito ao esquema I, é possível converter um derivado de fenilacetofenona adequadamente funcionalizado, o qual pode ser preparado de acordo com o descrito no processo da literatura, num derivado bromo-fenilacetofenona adequadamente funcionalizado por reacção

de bromação com tribrometo de feniltrimetil-amónio (PTAB). Por sua vez, é possível efectuar a reacção do brometo com um derivado de mercapto-fenol adequadamente funcionalizado, o qual pode ser preparado em conformidade com procedimentos descritos na literatura, na presença de uma base de amina terciária, tal como trietilamina, diisopropiletilamina ou semelhante, num solvente, tal como dimetilformamida (DMF), formamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), tetra-hidrofurano (THF), diclorometano ou semelhante, a uma temperatura compreendida entre -20°C e 80°C , durante o tempo necessário para que a reacção fique completa para se obter o produto do deslocamento.

Este intermediário pode ser ciclizado por redução na presença de um ácido orgânico, tal como ácido trifluoro-acético, ácido triflico ou semelhante, ou de um ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoreto de boro, cloreto de estanho ou semelhante, e de um agente redutor, tal como silano trissubstituído, tal como trietilsilano ou semelhante, num solvente, tal como diclorometano, clorofórmio, THF, tolueno ou semelhante, a uma temperatura compreendida entre -40°C e 100°C durante o tempo necessário para que a reacção fique completa, proporcionando o di-hidro-benzoxatiina ciclizada, na qual a estereoquímica dos substituintes arilo no anel recentemente criado é exclusivamente cis.

Neste momento, o intermediário álcool podem ser convenientemente resolvido por cromatografia quiral para se obter os antípodas ópticos. O isómero com uma rotação positiva que possui a configuração absoluta (2S,3R), ilustrado no esquema II, pode reagir com derivados de pirrolidino-etanol quirais, tais como $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NZ}_2$ ou

semelhantes, em que o símbolo NZ_2 representa pirrolidina, que pode ser também substituída, por meio de um protocolo de reacção de Mitsunobu, no qual são combinados com uma fosfina trissubstituída, tal como trifenilfosfina, e um diazodicarboxilato, tal como diisopropilazodicarboxilato, num solvente adequado, tal como THF, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 80°C durante o tempo necessário para que a reacção fique completa, proporcionando o produto acoplado. Além disso, faz-se observar que esta reacção de Mitsunobu procede através de um intermediário espiro-aziridínio, que dá origem, tipicamente, à formação de dois produtos: o produto de adição "normal" e o produto "rearranjado", no qual o centro quiral é colocado no outro átomo de carbono da cadeia de ligação, isto é, junto ao átomo de oxigénio. As variáveis para a reacção de Mitsunobu estão bem documentadas e consideram-se aqui incorporadas por referência: Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1981, 1; Castro, B. R., *Org. React.* 1983, 29, 1; Hughes, D. L., *Org. React.* 1992, 42, 335.

Por último, após a reacção de Mitsunobu, os grupos protectores podem ser sequencialmente removidos a partir de qualquer um dos produtos, utilizando um método adequado, o qual pode ser encontrado em referências convencionais, tais como Greene, T. W. e Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, Wiley, New York (1999), para se obter os produtos finais da invenção. Além disso, faz-se observar que as reacções químicas referidas também podem ser efectuadas com materiais racémicos.

Em alternativa, é possível eliminar o produto rearranjado ilustrado no esquema II, por meio da utilização de um processo químico diferente, o qual se encontra

ilustrado no esquema III. Assim, conforme previamente descrito no esquema I, é possível preparar um intermediário di-hidrobenzoxatiina adequadamente funcionalizado e que possui um grupo iodo num anel fenilo pendente e efectuar a reacção deste derivado com o derivado de hidroxietil-pirrolidina seleccionado utilizando uma reacção de acoplamento catalisada com cobre, conforme descrito na literatura, v.g., Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G.E.; Buchwald, S.L., Org. Letters, 2002, 4, 973. a desprotecção dos grupos fenólicos pode ser efectuada de um modo idêntico ao descrito antes. Além disso, faz-se observar que as reacções químicas referidas também podem ser efectuadas com materiais quirais.

ENSAIOS

A utilidade dos compostos da presente invenção pode ser facilmente determinada por métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. Estes métodos podem incluir, mas sem que isso constitua qualquer limitação, os ensaios a seguir descritos mais minuciosamente. Os compostos da presente invenção foram testados nos ensaios seguintes e concluiu-se que possuíam a actividade relevante.

Ensaio de ligação ao receptor de estrogénio

Os ensaios de ligação do ligando ao receptor de estrogénio são concebidos como ensaios de proximidade de cintilação, utilizando estradiol tritiado e receptores de estrogénio expressos recombinantemente. As proteínas recombinantes de tamanho completo de ER- α e de ER- β humanas são produzidas num sistema de expressão baculoviral. Os extractos de ER- α e ER- β são diluídos a 1:400 em solução

salina tamponada com fosfato que contém α -monotioglicerol 6 mM. Adiciona-se aliquotas de 200 μ L da preparação diluída de receptor a cada uma das cavidades de placas de 96 cavidades Flashplate. As placas são cobertas com uma película de plástico e mantidas a incubar a 4°C de um dia para o outro.

Na manhã seguinte, adiciona-se a cada cavidade das placas com 96 cavidades uma aliquota de 20 μ L de solução salina tamponada com fosfato que contém 10% de albumina de soro de bovino e mantém-se a incubar a 4°C durante 2 horas. Depois lava-se as placas com 200 μ L de tampão que contém Tris 20 mM (pH 7,2), EDTA 1 mM, 10% de glicerol, KCl 50 mM e α -monotiolglicerol 6 mM. Para iniciar os ensaios nestas placas revestidas de receptor, adiciona-se 178 μ L do mesmo tampão a cada cavidade das placas com 96 cavidades. Depois adiciona-se 20 μ L de uma solução 10 nM de ^3H -estradiol a cada cavidade da placa.

Os compostos de ensaios são avaliados num intervalo de concentrações compreendido entre 0,01 nM e 1000 nM. As soluções-mãe dos compostos de ensaio deverão ser preparadas em 100% de DMSO com uma concentração final de 100x a concentração desejada para o teste no ensaio. A quantidade de DMSO nas cavidades do ensaio das placas com 96 cavidades não deverá exceder 1%. A adição final à placa de ensaio é constituída por uma aliquota de 2 μ L do composto de ensaio, a qual foi preparada com 100% de DMSO. Fecha-se estanquemente as placas e deixa-se em repouso para se formar o equilíbrio à temperatura ambiente durante 3 horas. Efectua-se a contagem das placas num contador de cintilação equipado para a contagem de placas com 96 cavidades.

Ensaio de ratos ovariectomizados

No ensaio de ratos ovariectomizados (OVX), utiliza-se a deficiência de estrogénio para induzir osteopenia reticular (v.g., densidade mineral óssea baixa [BMD; mg/cm²]), associada a uma reabsorção e formação óssea aceleradas. Os resultados de BMD e de reabsorção/formação ósseas são utilizados para imitar as alterações no osso que as mulheres sofrem durante a menopausa. O ensaio de ratos OVX constitui o ensaio principal *in vivo* utilizado pelos principais laboratórios académicos e industriais que estudam a eficácia de novas entidades químicas para a prevenção de perda óssea associada a deficiência de estrogénio.

Ratos fêmeas da estirpe Sprague-Dawley, com idades compreendidas entre os 6 e os 8 meses, foram submetidos a OVX e, no espaço de 24 horas, teve início o tratamento de 42 dias com veículo ou com doses múltiplas do composto de ensaio. Os grupos não tratados placebo-OVX e tratados com alendronato (0,003 mg/kg s.c., q.d.) ou tratados com 17- β -estradiol (0,004 mg/kg s.c., q.d.) foram incluídos como controlos positivos. Os compostos de ensaio podem ser administrados por via oral, subcutânea ou por infusão com uma minibomba implantada subcutaneamente. Antes da autópsia, completa-se uma marcação dual *in vivo* com calceína (8 mg/kg por injeção subcutânea), que é um fluorocromo que procura o osso. Na autópsia, é recolhido o sangue, os fémures, um segmento vertebral do corpo e o útero.

Os pontos de referência de rotina para o ensaio de ratos OVX incluem medições da massa óssea, a reabsorção óssea e a formação óssea. Para a massa óssea, o ponto de

referência é a BMD da metáfise femoral distal, que é uma região que contém cerca de 20% de osso reticular. O segmento vertebral, que é uma região com ~25% de osso reticular também pode ser utilizada para a determinação de BMD. A medição de BMD é efectuada por absorptiometria dual de energia de raios X (DXA, Hologic 4500A; Waltham, MA). Para a reabsorção óssea, o ponto de referência são as reticulações de desoxipidínolína urinária, que é um produto da quebra colagénica do osso (uDPD; expressa como nM DPD/nM creatinina). Esta medição é efectuada com um estojo comercialmente disponível (Pyrilinks; Metra Biosystems, Mountain View, CA). Para a formação óssea, os pontos de referência são a superfície de mineralização e a taxa de aposição mineral, medições histomorfométricas do número e da actividade de osteoblastos. Esta determinação é efectuada em secções com 5 µm de metáfise tibial proximal não descalcificada, utilizando um sistema semi-automático (Bioquant; R&M Biometrics; Nashville, TN). São utilizados pontos de referência e técnicas de medição idênticos para as mulheres em pós-menopausa.

Ensaio de diminuição do colesterol em ratos

A ratos da estirpe Sprague-Dawley (5 por grupo), com um peso aproximado de 250g, foi administrada por via subcutânea uma dose de compostos da presente invenção, dissolvidos em propileno-glicol, durante 4 dias. A um grupo de 5 ratos foi administrada uma dose apenas com veículo. Ao quinto dia, submeteu-se os ratos a eutanásia com dióxido de carbono e recolheu-se amostras de sangue. Avaliou-se os níveis de colesterol no plasma a partir destas amostras, utilizando estojos comercialmente disponíveis da Sigma.

Ensaio de proliferação de MCF-7 dependente de estrogénio

As células MCF-7 (ATCC n°HTB-22) são células humanas de adenocarcinoma da glândula mamária que necessitam de estrogénio para o seu desenvolvimento. O meio de desenvolvimento (MD) para as células MCF-7 é o meio essencial mínimo (na ausência de vermelho de fenol) com um suplemento de soro fetal de bovino (FBS), até 10%. O FBS serve como a única fonte de estrogénio e este MD suporta o desenvolvimento completo das células e é utilizado para o desenvolvimento de rotina de culturas de células. Quando as células de MCF-7 são colocadas num meio em que o FBS é substituído por 10% de carvão-dextrano tratado com soro fetal de bovino (CD-FBS), as células irão parar de se dividir, mantendo-se no entanto viáveis. O meio CD-FBS não contém níveis detectáveis de estrogénio e o meio que contém este soro é designado como meio isento de estrogénio (MIE). A adição de estradiol a MIE estimula o desenvolvimento das células MCF-7 de um modo dependente da dose e com um valor CE_{50} de 2 pM.

Lava-se diversas vezes as células de MCF-7 em desenvolvimento com MIE e mantém-se as culturas em MIE durante um período mínimo de 6 dias para remover o estrogénio endógeno das células. No dia 0 (no início do ensaio), estas células isentas de estrogénio são colocadas em placas de cultura com 96 cavidades com uma densidade de 1000 células/cavidade em MIE e num volume de 180 μ L/cavidade. No dia 1, os compostos de ensaio são diluídos com uma diluição de 10 vezes em MIE e adiciona-se 20 μ L destas diluições aos 180 μ L de meio na cavidade adequada de cada placa de células, proporcionando uma outra diluição

1:10 dos compostos de ensaio. Nos dias 4 e 7 do ensaio, aspira-se a cultura sobrenadante e substitui-se com MIE fresco e com as diluições do composto de ensaio descritas antes. Dá-se o ensaio por terminado nos dias 8 a 10, quando os controlos adequados apresentarem uma confluência de 80% a 90%. Neste momento, aspira-se os sobrenadantes da cultura, lava-se as células 2 vezes com PBS, aspira-se a solução de lavagem e determina-se o teor em proteínas de cada cavidade. Avalia-se cada diluição de fármaco num mínimo de 5 cavidades, estando o intervalo de diluição dos compostos nos ensaios compreendido entre 0,001 nM e 1000 nM. Utiliza-se o ensaio com o formato descrito antes para se determinar o potencial agonista de estradiol de um composto de ensaio.

Para se avaliar a actividade antagonista de um composto de ensaio, mantém-se as células de MCF-7 em MIE durante um período mínimo de 6 dias. Depois, no dia 0 (no início do ensaio), estas células isentas de estrogénio são colocadas em placas de cultura de células com 96 cavidades com uma densidade de 1000 células/cavidade em MIE e com um volume de 180 µL/cavidade. No dia 1, adiciona-se às células os compostos de ensaio em meio preparado no momento que contém estradiol 3 pM. Nos dias 4 e 7 do ensaio, aspira-se o sobrenadante da cultura e substitui-se com MIE fresco que contém estradiol 3 pM e o composto de ensaio. Dá-se o ensaio por terminado ao fim de 8 a 10 dias, quando os controlos adequados apresentam uma confluência de 80% a 90% e determina-se o teor em proteínas de cada cavidade conforme descrito antes.

Modelo de endometriose em ratos**Animais**

Espécie: *Rattus norvegicus*

Estirpe: Sprague-Dawley CD

Fornecedor: Charles River Laboratories, Raleigh, NC

Sexo: fêmea

Peso: 200 a 240 gramas

São colocados ratos em gaiolas individuais de policarbonato e é-lhes fornecido a 'Teklad Global Diet 2016' (Madison, WI) e H₂O purificada por osmose inversa à descrição. Os ratos são mantidos num ciclo de 12/12 de luz/escuridão.

Submete-se os ratos a anestesia com Telazol™ (20 mg/kg, ip) e oximorfona (0,2 mg/kg sc) e colocam-se numa cortina estéril numa posição dorsoventral. Mantém-se a temperatura corporal utilizando um cobertor de circulação de água. Os locais de cirurgia são barbeados com lâminas de barbear e limpos utilizando três ciclos de betadine/álcool isopropílico ou Duraprep® (3M). A área da incisão é coberta com uma manta estéril.

Utilizando uma técnica asséptica, é efectuada uma incisão com 5 cm na zona abdominal inferior mediana através da pele e das camadas subcutânea e muscular. É efectuada uma ovariectomia bilateral. Os vasos sanguíneos uterinos esquerdos são ligados e efectua-se a excisão de um segmento com 7 mm da trompa uterina esquerda. Fecha-se o útero com uma sutura 4-0. Separa-se assepticamente o miométrio do endométrio e apara-se para 5 x 5 mm. A secção aparada do endométrio é transplantada para a parede peritoneal ventral com a linha epitelial do segmento em oposição à parede peritoneal. O tecido endometrial explantado é suturado nos

quatro cantos da parede do corpo utilizando seda 6-0 estéril. Fecha-se a camada muscular abdominal utilizando sutura crômica 4-9 estéril. Fecha-se a incisão na pele utilizando agulhas cirúrgicas de aço inoxidável estéreis. Um grânulo de estrogénio de libertação controlada de 90 dias estéril (Innovative Research of America, 0,72 ng/grânulo; estrogénio em circulação equivalente a 200-250 pg/mL) é implantado na área escapular lateral dorsal. Um emissor-receptor de temperatura programável implantável (IPTT) (BMDS, Seaford, DE) é injectado subcutaneamente na região dorso-escapular. Manteve-se os ratos sob observação até poderem ficar em regime totalmente ambulatorio e depois são deixados sem perturbações para recuperar da cirurgia durante 3 semanas.

Três semanas após o transplante de tecido endometrial, os animais são novamente submetidos a laparotomia utilizando a preparação e técnica para local cirúrgico asséptico. Avalia-se o explante quanto à aceitação do enxerto, mede-se a área com um calibrador e regista-se. Os animais com enxertos rejeitados são removidos do estudo. Os animais são distribuídos de modo a criar um volume de explante idêntico por grupo.

O tratamento com fármaco ou com veículo (controlo) tem início um dia após a segunda laparotomia e é mantido durante 14 dias. Regista-se a temperatura corporal com um dia de intervalo entre si às 10:00 a.m., utilizando um leitor BMDS.

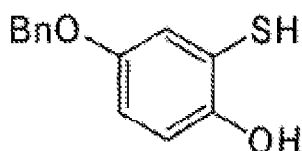
No final do período de 14 dias de tratamento, submete-se os animais a eutanásia com uma sobredose de CO₂. Recolhe-se o sangue por cardiocentese para se determinar os níveis de estrogénio em circulação. Abre-se o abdómen,

examina-se o explante, mede-se, efectua-se a excisão e regista-se o peso líquido. Efectua-se a excisão da trompa uterina direita e regista-se o peso líquido e seco.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DE 4-BENZILOXI-2-MERCAPTO-FENOL



Passo A

A uma solução de tioureia (26,66 g, 0,35 mol) em ácido clorídrico 2 N (350 mL) adicionou-se uma solução de 1,4-benzoquinona (25,04 g, 0,23 mol) em ácido acético (350 mL), com o auxílio de um funil de adição. Agitou-se a solução âmbar resultante à temperatura ambiente durante 35 minutos e depois aqueceu-se a 110°C durante 3 horas sob uma atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura de reacção num banho de gelo, durante o qual se deu a precipitação de um sólido lavanda pálido a partir da solução. Armazenou-se a mistura resultante a 0°C durante 16 horas. Recolheu-se o precipitado por filtração sob uma pressão hipobárica e dissolveu-se novamente em acetato de etilo. Lavou-se a solução de acetato de etilo com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido lavanda pálido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 5,05 (s 1r, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

Passo B

A uma solução do tiocarbonato do passo A (17,47 g, 0,10 mol) em DMF anidra (200 mL) a 0°C, adicionou-se carbonato de cézio (54,30 g, 0,16 mol) sob uma atmosfera de azoto e depois acrescentou-se brometo de benzilo (14,8 mL, 0,12 mol). A reacção assumir ficou uma mistura verde escura. Decorrida 1 hora, ainda restava aproximadamente 10% a 20% do material de partida. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante mais 1 hora e depois repartiu-se entre acetato de etilo e gelo fundente. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com água e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um sólido castanho-escuro. Purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 10% de acetato de etilo em hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 5,08 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36–7,43 (m, 5H).

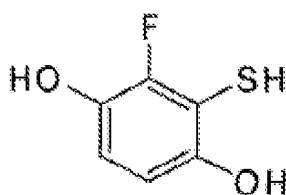
Passo C

Preparou-se uma solução do tiocarbonato protegido (15,10 g, 59 mmol) obtido no passo B, em 100 mL de tetra-hidrofurano e 50 mL de etanol, introduziu-se azoto durante 20 minutos e depois adicionou-se hidróxido de sódio 5 N (47 mL, 233 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente, sob libertação contínua de azoto. Decorrida 1 hora, arrefeceu-se a mistura de reacção até 0°C e adicionou-se ácido clorídrico 2 N (116 mL, 233 mmol). Extraíu-se a mistura de reacção verde pálido com acetato de etilo. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com

salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um sólido verde/amarelo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (p.p.m.): 4,9 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,3–7,4 (m, 5H).

EXEMPLO 2

PREPARAÇÃO DE 2-FLUORO-3-MERCAPTO-HIDROQUINONA



Passo A

Num recipiente de três entradas com a capacidade de 1 litro, equipado com um termómetro de temperaturas baixas, uma entrada de N_2 e um funil de adição, introduziu-se 1,4-dimetoxi-2-fluorobenzeno (20,42 g, 131 mmol). Dissolveu-se o sólido em THF destilado (450 mL) e arrefeceu-se até uma temperatura interna de -74°C . Depois adicionou-se uma solução 2,5 M de n-BuLi em hexano (63 mL, 157 mmol) ao longo de 25 minutos e sob uma atmosfera de N_2 , com o auxílio do funil de adição. Manteve-se a mistura de reacção a -75°C durante 30 minutos e depois adicionou-se enxofre sólido (5,01 g, 157 mmol), de uma só vez. Neste momento, introduziu-se azoto na mistura de reacção e manteve-se ao longo da reacção. A temperatura interna aumentou até -65°C , sendo rapidamente arrefecida até -75°C . Manteve-se a temperatura de reacção a -45°C durante 30 minutos. Ao fim deste tempo, removeu-se o excesso de gelo fundente no banho de gelo fundente/acetona e deixou-se aquecer lentamente a

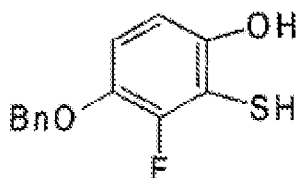
mistura de reacção até -20°C ao longo de 1,5 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção com HCl 2 N, fazendo borbulhar vigorosamente N_2 até a coloração da mistura de reacção ficar amarela pálida. A temperatura interna da mistura de reacção aumentou até 10°C . Extraíu-se a mistura de reacção com EtOAc . Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo amarelo por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 20% de EtOAc /hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido amarelo claro. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,56 (dd, $J=1,8$ Hz, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,70 (t, 1H).

Passo B

A uma solução de tiofenol (10,66 g, 57 mmol), preparada no passo A, em CH_2Cl_2 (100 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de N_2 , adicionou-se uma solução 1 M de BBr_3 em CH_2Cl_2 (227 mL, 227 mmol), com o auxílio de um funil de adicionou-se, ao longo de 10 minutos. Introduziu-se continuamente N_2 na mistura de reacção. Depois de se agitar a 0°C durante 1 hora, extinguiu-se lentamente a mistura de reacção com HCl 2 N frio. Extraíu-se a mistura resultante com EtOAc . Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Utilizou-se o sólido roxo claro resultante sem mais purificação. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) p.p.m. (δ): 6,42 (dd, $J=1,8$ Hz, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,51 (t, 1H).

EXEMPLO 2A

PREPARAÇÃO DE

Passo A

A uma solução de fluoromercaptano impuro (12 mmol), obtido a partir do exemplo 2, em THF anidro (25 mL) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (3,9 g, 24 mmol), à temperatura ambiente e com introdução de azoto, e depois acrescentou-se uma quantidade catalítica de DMAP. Agitou-se a mistura de reacção durante 10 minutos, depois repartiu-se entre acetato de etilo e gelo/HCl 2 N. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um sólido amarelo pálido. Purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 15% de acetato de etilo/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido branco (1,91 g, 83%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 7,00–7,02 (m, 2H).

Passo B

A uma solução do material obtido no passo A (1,91 g, 10 mmol) em DMF anidra (20 mL), adicionou-se carbonato de cézio (6,7 g, 21 mmol) a 0°C e sob uma atmosfera de azoto, e depois acrescentou-se brometo de benzilo (1,5 mL, 12 mmol). Depois de se manter sob agitação vigorosa durante 2,5 horas, filtrou-se a mistura de reacção para remover o

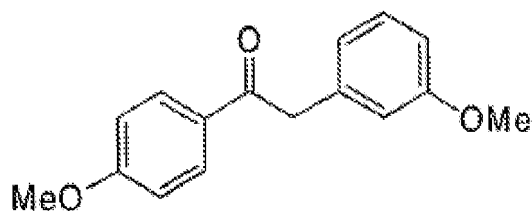
carbonato de cézio. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo e HCl 2 N/gelo. Lavou-se novamente a camada orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 15% de acetato de etilo/hexano, para se obter o produto desejado (1,1709 g, 42%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 5,19 (s, 2H), 7,00–7,02 (m, 2H), 7,36–7,44 (m, 5H).

Passo C

Utilizando o procedimento descrito no passo C do exemplo 1, converteu-se o tiocarbonato (1,1709 g, 4,2 mmol) no tiol livre. Utilizou-se o material impuro sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 5,09 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,34–7,45 (m, 5H).

EXEMPLO 3

PREPARAÇÃO DE 2-(3-METOXI-FENIL)-4-METOXI-ACETOFENONA

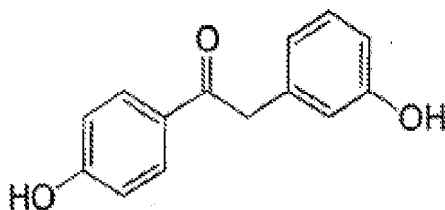


Utilizando o procedimento descrito por E. Napolitano, et al., Gazz. Chim. Italia, 1988, 118, 101, preparou-se uma mistura de anisole (70 g, 0,64 mol), ácido 3-metoxifenil-acético (100 g, 0,6 mol) e 2 kg de PPA e agitou-se mecanicamente a 75°C durante 75 minutos e sob uma atmosfera de azoto. Verteu-se lentamente a mistura vermelha arrefecida sobre em gelo fundente e depois extraiu-se com

diversas porções de acetato de etilo. Lavou-se os extractos combinados com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro, o qual foi utilizado sem mais purificação. O material pode ser purificado por cromatografia em coluna (Biotage), utilizando como eluente hexano-cloreto de metileno (a 2:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,26 (t, 1H) e 8,02 (d, 2H).

EXEMPLO 4

PREPARAÇÃO DE 2-(3-HIDROXI-FENIL)-4-HIDROXI-ACETOFENONA

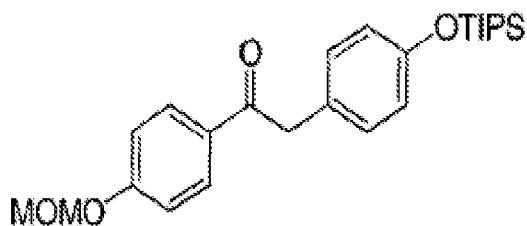


Preparou-se uma mistura de 2-(3-metoxifenil)-4-metoxi-acetofenona (148,4 g, 0,6 mol), obtida no exemplo 3, e piridina-HCl (460 g, 3,98 mol) e aqueceu-se até 184°C, sob uma atmosfera de N_2 , durante 3,5 horas. Decorrido este tempo, adicionou-se uma quantidade suplementar de 11 g de cloridrato de piridina e aqueceu-se a mistura durante mais 1,8 horas. Adicionou-se mais 12,5 g de cloridrato de piridina, deixou-se passar mais 1,5 horas, arrefeceu-se a mistura de reacção num banho de gelo e adicionou-se gelo/ H_2O . Extraiu-se a mistura resultante com EtOAc. Lavou-se o extracto orgânico com HCl 2 N e com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se sob uma pressão hipobárica.

Purificou-se o resíduo castanho resultante por cromatografia através de gel de sílica (Biotage), utilizando como eluente 40% de EtOAc/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido amarelo e o produto mono-metoxi, o qual pode ser reciclado; ^1H NMR (500 MHz, d_6 -acetona) p.p.m. (δ): 4,18 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,1 (t, 1H) e 7,97 (d, 2H).

EXEMPLO 5

PROCEDIMENTOS COM GRUPOS PROTECTORES PARA DERIVADOS DE FENIL-ACETOFENONA



Preparação de 4'-metoximetiloxi-2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona (5a)

Passo A

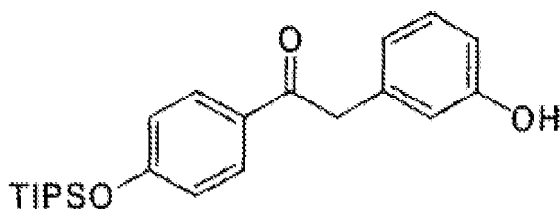
A uma solução agitada de 3,0 g (13,2 mmol) de 4,4'-di-hidroxi-desoxibenzoína anidra (preparada em conformidade com o descrito por Poirier, D., et al, J. Med. Chem., 1994, 37, 1115; e efectuando a mistura azeotrópica com tolueno no momento) em 25 mL de DMF a 0°C, adicionou-se 5,7 mL (5,7 mmol) de diisopropiletilamina pura. A esta solução agitada adicionou-se lentamente 1,25 mL (19,73 mmol) de éter clorometilmetílico (MOMCl). Removeu-se o banho de gelo-água e agitou-se novamente a mistura sob uma atmosfera de azoto durante 18 horas. Verteu-se então a mistura sobre uma solução saturada de NaHCO_3 , extraiu-se com EtOAc, lavou-se

o extracto com água e secou-se sobre MgSO_4 anidro. Depois de se evaporar o solvente, purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica ($\text{EtOAc/Hexano} = 1:1$) para se obter o produto com o aspecto de um sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 8,0 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,5 (s, 3H).

Passo B

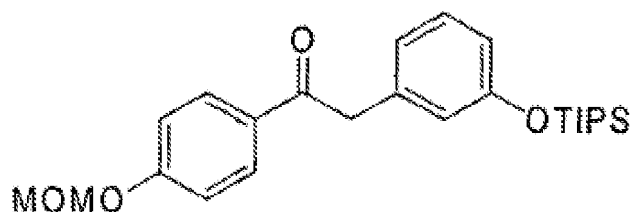
A uma solução agitada do produto obtido no passo A (423 mg, 1,55 mmol) e imidazole (211 mg, 3,1 mmol) em 20 mL de DMF anidra, a 0°C , adicionou-se cloreto de triisopropilsililo [TPS-Cl] (3,1 mmol), deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se novamente durante 2 a 3 horas. Extinguiu-se a mistura de reacção por adição de uma solução aquosa de NaHCO_3 e extraiu-se com EtOAc. Lavou-se a camada orgânica com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 . Submeteu-se a cromatografia (10% de EtOAc/hexano) para se obter o produto desejado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 8,0 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

Utilizando um ou ambos os passos experimentais a seguir descritos foram preparados os compostos seguintes.



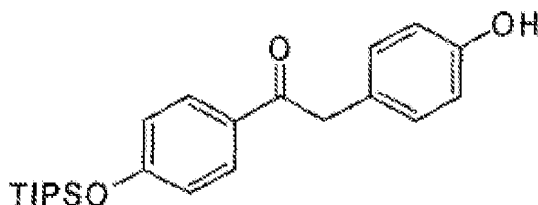
5b. 2-(3-Hidroxi-fenil)-4-triisopropiloxy-acetofenona.

Utilizando a cetona (8,7 g, 38 mmol), obtida no exemplo 4, em DMF anidra (140 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de N₂, adicionou-se base de Hunig (8,0 mL, 46 mmol) e depois acrescentou-se, gota a gota, TIPSCl (9,0 mL, 42 mmol). Depois de se agitar durante 25 minutos a 0°C, repartiu-se a mistura entre gelo/HCl 2N e EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um óleo. Purificou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 20% de EtOAc/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido amarelo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) p.p.m. (δ): 1,13 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,77-6,82 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,99 (d, 2H).



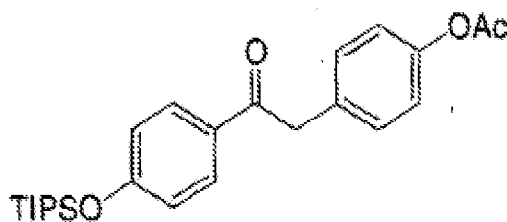
5c. 4'-metoximetiloxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona.

Utilizando o material do exemplo 4 e submetendo a cromatografia final (hexano-acetato de etilo, a 85:15) obteve-se o produto. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) p.p.m. (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 4,19 (s, 2H) e 5,22 (s, 2H).



5d. 2-(4-Hidroxi-fenil)-4-triisopropiloxi-acetofenona.

Utilizando o material do exemplo 4, preparou-se a 2-(4-hidroxifenil)-1-{4-[(trisopropilsilil)-oxi]-fenil}-etanona. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 1,17 (d, 18H), 1,32 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).



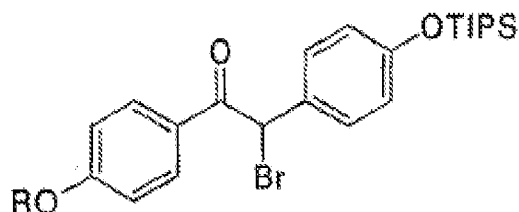
5e. 2-(4-Acetoxy-fenil)-4-triisopropiloxi-acetofenona.

A uma solução de 10,67 g (27,7 mmol) da cetona 5d, obtida a partir do exemplo 5, em cloreto de metileno (150 mL), a 0°C, adicionou-se base de Hunig (6,3 mL, 36,1 mmol), DMAP (1,01 g, 8,3 mmol) e cloreto de acetilo (2,4 mL, 33,3 mmol), por esta ordem, sob uma atmosfera de azoto. Depois de se agitar durante 25 minutos, repartiu-se a mistura de reacção entre acetato de etilo e gelo/HCl 2 N. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com água e com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio. Concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido cor-de-laranja. Destilou-se azeotropicamente o sólido com tolueno e utilizou-se sem mais purificação. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 1,10

(d, 18H), 1,26 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

EXEMPLO 6

PROCEDIMENTO DE BROMAÇÃO DE DERIVADOS DE FENIL-ACETOFENONA



R = H, MOM

Preparação de 4'-metoximetiloxi- e 4'-hidroxi-2-bromo-2-(4-triisopropiloxi-fenil)-acetofenona (6a, b).

A uma solução agitada de 0,5 g (1,16 mmol) do produto obtido no passo B do exemplo 5, em 100 mL de THF anidro adicionou-se 0,39 g (1,16 mmol) de perbrometo de trimetil-fenil-amônio (PTAB) a 0°C. Removeu-se o banho de gelo fundente e agitou-se a mistura durante mais uma hora. Filtrou-se então a solução, lavou-se com água e com salmoura e secou-se sobre MgSO₄. Removeu-se o solvente para se obter uma mistura de bromo-cetonas (o grupo MOM foi parcialmente removido), que se utilizou sem mais purificação.

6a. Bromocetona com grupo MOM: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (p.p.m.): 8,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); 6b. bromocetona sem o grupo MOM: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (p.p.m.): 7,94 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

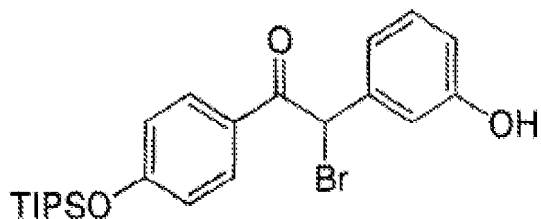
Em alternativa, depois de se ter agitada a mistura durante uma hora, adicionou-se algumas gotas de HBr a 48% à

mistura e agitou-se novamente, até a análise por cromatografia em camada fina indicar que a remoção do grupo metoximetilo (MOM) estava completa, originando assim apenas a 4'-hidroxi-2-bromo-2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona 6b.

6c. Preparação de 4'-hidroxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona.

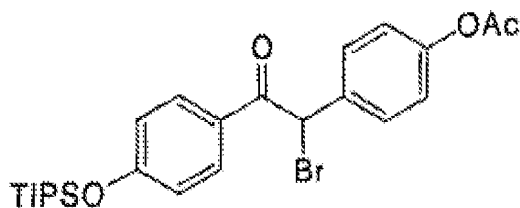
A uma solução agitada de 40,7 g (0,095 mol) de 4'-metoximetiloxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona (5c), obtida a partir do exemplo 5, em 400 mL de diclorometano, a 0°C, adicionou-se de uma só vez 37,5 g (0,099 mol) de perbrometo de trimetil-amónio-fenilo sólido. Removeu-se o banho de gelo fundente e agitou-se a mistura de reacção durante mais 4 horas sob uma atmosfera inerte de azoto. Repartiu-se a mistura de reacção entre acetato de etilo, gelo, salmoura, uma solução aquosa a 5% de tiossulfato de sódio e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura; secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, evaporou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro, o qual se utilizou sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H) e 6,3 (s, 1H).

Utilizando os procedimentos descritos foram preparados os compostos seguintes.



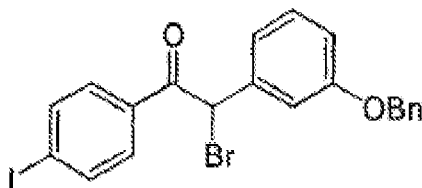
6d. 4-Triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-hidroxifenil)-acetofenona.

Utilizando 8,93 g (23 mmol) de 4-triisopropilsililoxi-2-(3-hidroxifenil)-acetofenona (5b), obtida a partir do exemplo 5, preparou-se a 4-triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-hidroxifenil)-acetofenona impura, que se utilizou sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,10 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 6,80-7,22 (m, 6H), 7,90 (d, 2H).



6e. 4-Triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-acetoxifenil)-acetofenona.

Utilizando a cetona 5e, preparada no exemplo 5, obteve-se o produto desejado com o aspecto de um óleo cor-de-laranja e utilizou-se sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 1,10 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

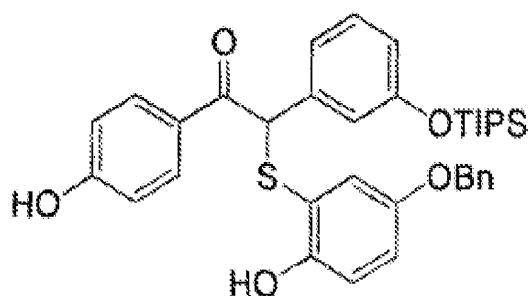


6f. 4-Iodo-2-bromo-2-(3-benziloxifenil)-acetofenona.

Utilizando a cetona (1,82 g, 4,2 mmol), preparada por meio da reacção de cloreto de 3-benziloxibenzil-magnésio e amida de Weinreb do ácido p-iodobenzóico, obteve-se o produto desejado com o aspecto de um óleo incolor, que se utilizou sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 5,09 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,69 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

EXEMPLO 7

PREPARAÇÃO DE TIOCETONAS

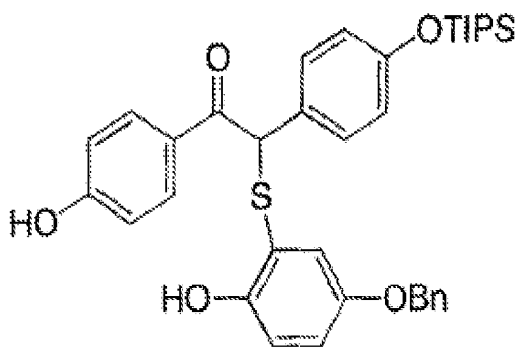


Preparação de 2-(2-hidroxi-5-benziloxifeniltio)-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-4-hidroxi-acetofenona (7a).

A uma solução agitada de uma mistura de 23,2 g (0,099 mol) de 2-hidroxi-5-benziloxitiofenol e 13,5 g (0,1 mol) de diisopropiletilamina em 50 mL de DMF seca em crivos, a 0°C e sob uma atmosfera inerte de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de ~0,095 mol de 2-bromo-2-(3-hidroxi-fenil)-4-metoximetiloxi-acetofenona impura (6c), obtida a

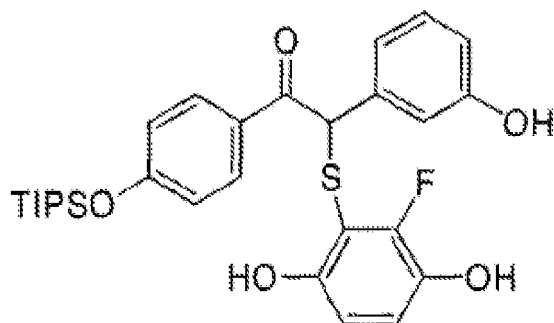
partir do exemplo 6, em 150 mL de DMF seca em crivos ao longo de 15 minutos. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 3 horas e depois repartiu-se entre HCl 2N/gelo/água e acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo duas vezes com água e depois com salmoura; secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, evaporou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro, o qual se utilizou sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 4,84 (s, 2H) e 5,6 (s, 1H).

Utilizando o procedimento anterior preparou-se os compostos seguintes.



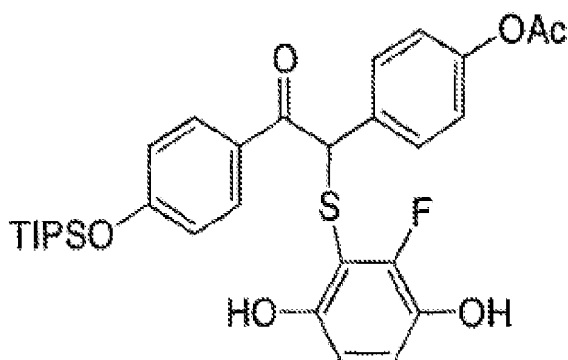
7b. 2-(2-Hidroxi-5-benziloxifeniltio)-2-(4-triisopropil-sililoxi-fenil)-4-hidroxi-acetofenona.

Utilizando a bromocetona, obtida a partir do exemplo 6, e mercaptano, obtido a partir do exemplo 1, obteve-se o produto desejado, após cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente EtOAc/hexano (a 1:5). ^1H NMR (500 MHz, acetona- d_6) δ (p.p.m.): 7,95 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); MS m/z 616 ($\text{M}^+ + 1$).



7c. 2-(2,5-Di-hidroxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-hidroxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona.

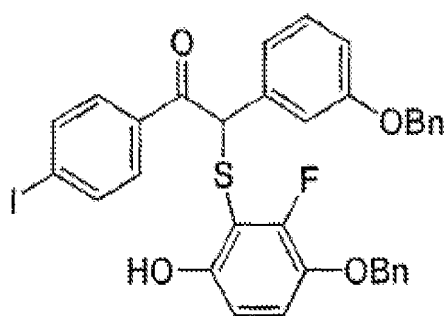
Utilizando uma solução do tiol impuro (13,31 g, 83 mmol), obtido no exemplo 2, e da bromocetona 6d impura (64 mmol), preparada no exemplo 6, obteve-se o produto com o aspecto de uma espuma amarela, após cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 30% de EtOAc/hexano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,09 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 4,65 (d lr, 1H), 4,91 (s lr, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,67-7,17 (m, 8H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (d, 2H).



7d. 2-(2,5-Di-hidroxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-acetoxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona.

Utilizando uma solução do tiol impuro, obtido no exemplo 2, e da bromocetona impura, preparada no exemplo 6, obteve-se o produto de acoplamento desejado. ^1H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ (p.p.m.): 1,08 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

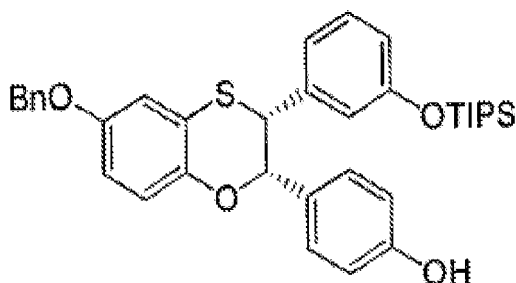


7e. 2-(2-Hidroxi-5-benziloxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-acetoxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona.

Utilizando uma solução do tiol impuro, obtido no exemplo 2, e da bromocetona 6f impura, preparada no exemplo 6, obteve-se o produto de acoplamento desejado, após cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 15% de acetato de etilo/hexano. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (p.p.m.): 4,95-4,99 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,79-6,88 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,32-7,41 (m, 10H), 7,54 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

EXEMPLO 8

PROCEDIMENTO GERAL PARA A FORMAÇÃO DE DI-HIDRO-BENZOXATIINAS



Preparação de (+)-4-((2S,3R)-6-(benziloxi)-3-{3-[(triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-2-il)fenol (8a)

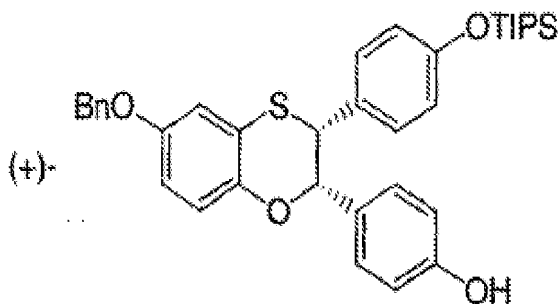
A uma solução agitada de ~97 mmol de 2-(2-hidroxi-5-benziloxifeniltio)-2-(3-triisopropilsililoxifenil)-4-hidroxi-acetofenona impura (7a), preparada no exemplo 7, em 400 mL de diclorometano a 0°C, adicionou-se 111 g (970 mmol) de ácido trifluoroacético puro (TFA), sob uma atmosfera inerte de azoto. A esta mistura agitada a 0°C, adicionou-se, gota a gota, 34 g (291 mmol) de trietilsilano puro (TES), depois agitou-se durante ~2 horas e acrescentou-se uma quantidade suplementar de 20 mL de TES para se completar a reacção. Agitou-se então a mistura durante mais 2 horas. Confirmou-se que a reacção estava completa por processamento de uma aliquota e testando o resíduo por análise de NMR do protão. Repartiu-se a mistura de reacção entre acetato de etilo/salmoura/gelo/uma solução saturada de bicarbonato de sódio, separou-se a fase orgânica, lavou-se novamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e depois com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se.

Purificou-se por cromatografia através de gel de sílica (Biotage), utilizando hexano-acetato de etilo (a 85:15), para se obter o produto com o aspecto de um óleo amarelo; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 4,29 (d, 1H), 5,05 (s, 2H) e 5,49 (d, 1H).

O enantiómero com rotação positiva foi obtido por cromatografia quiral numa coluna 'Chiralpak[®] ADTM', 4,6 X 250 mm, comercializada por Daicel Chemical Industries, Ltd., utilizando como eluente heptano-isopropanol (a

85:15), com um caudal de 1 mL/minuto; tempo de retenção = 5,2 minutos; $[\alpha]_D = + 240,5$ ($c = 1,045$, MeOH).

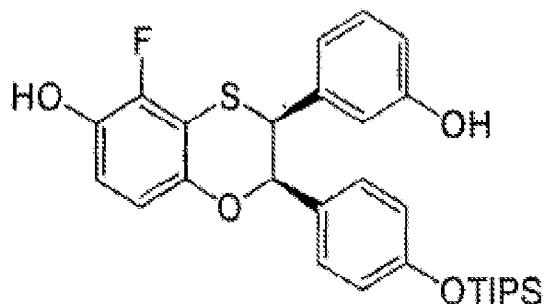
Utilizando o procedimento anterior preparou-se os compostos seguintes.



8b. 4-((2S,3R)-6-(Benziloxi)-3-{4-[(triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4- benzoxatiina-2-il)-fenol.

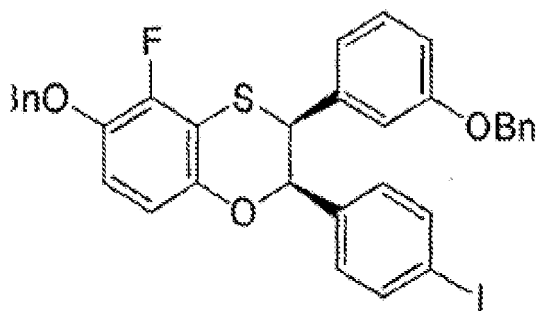
Utilizando a tiocetona 7b, obtida a partir do exemplo 7, obteve-se o produto desejado, após purificação por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 5% de EtOAc/hexano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 7,5-7,3 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,74 (dd, 2H), 6,65 (m, 4H), 5,43 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,30 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

Cada um dos enantiómeros de di-hidrobenezoxatiina racémica foi obtido por meio de cromatografia quiral utilizando uma coluna 'chiralpak[®] ADTM', comercializada por Daicel Chemical Industries, Ltd., utilizando como eluente 30% de isopropanol em hexano; o isómero desejado mais rápido: $[\alpha]_D = + 184,4$ ($c = 0,725$, MeOH); e o isómero mais lento: $[\alpha]_D = - 188,5$ ($c = 0,74$, MeOH).



8c. 5-Fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-{4-[triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol.

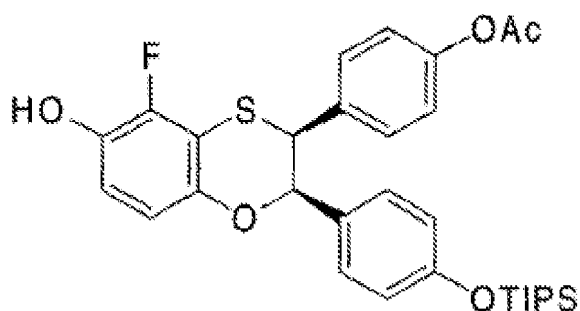
Utilizando a tiocetona 7c, obtida a partir do exemplo 7, obteve-se o diol esperado com o aspecto de uma espuma esbranquiçada, após purificação por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 30% de EtOAc/hexano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) p.p.m. (δ): 1,11 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 4,33 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,38-6,97 (m, 10 H).



8d. 5-Fluoro-6-(benziloxi)-3-[3-(benziloxi)-fenil]-2-(4-iodo-fenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxathiina.

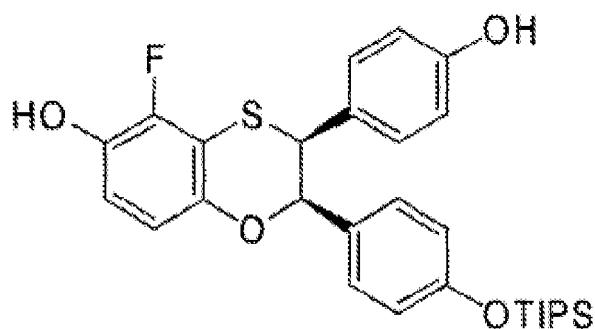
Partindo do aducto 7e (2,00 g, 3,0 mmol), preparado no exemplo 7, e alterando ligeiramente o procedimento, isolou-se o produto impuro, após a agitação a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente durante 5 horas e o armazenamento a 0°C durante 15 horas. Purificou-

se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 15% de acetato de etilo/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de uma goma branca pegajosa. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 4,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,41 (d, $J=2,0$, 1H), 6,48-6,52 (m, 2H), 6,71-6,84 (m, 5H), 7,05 (t, 1H), 7,35-7,43 (m, 10H), 7,57 (d, 2H).



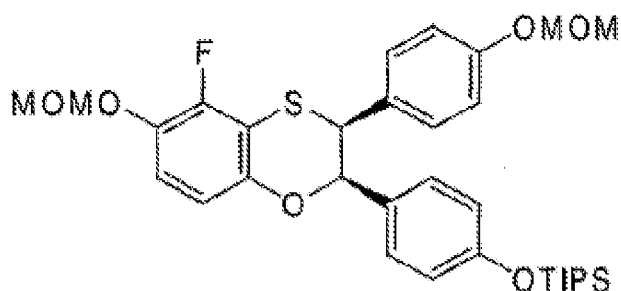
8e. Acetato de 4-(5-fluoro-6-hidroxi-2-{4-[(triisopropil-silil)-oxil]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-3-il)-fenil.

Utilizando a tiocetona 7d, preparada no exemplo 7, obteve-se o produto desejado. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 0,98 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,37 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 10H).



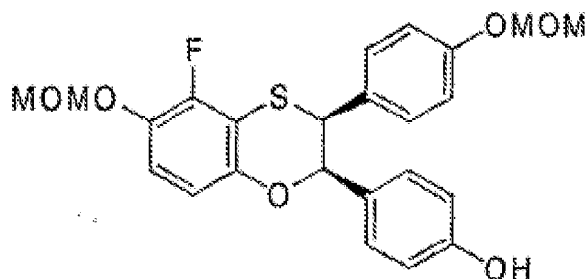
8f. 5-Fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-{4-[(triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol.

A uma solução do composto 8e (100,36 g, 187 mmol) em THF anidro (1 litro), a 0°C e sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução 1 M de trietilboro-hidreto de lítio em THF (561 mL), com o auxílio de um funil de adição, durante 45 minutos. Depois de se agitar durante 5 minutos, adicionou-se mais 160 mL de super-hidreto à mistura de reacção em incrementos de 20 mL, até se consumir o material de partida conforme confirmado por análise de TLC (15% de acetato de etilo/hexano). Decorrido um total de 1 hora e 15 minutos, extinguiu-se a mistura de reacção com HCl 2 N frio. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 15% de acetato de etilo/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de uma espuma amarela. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 1,10 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 4,34 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, 2H), 6,75 (m, 6H), 6,85 (d, 2H).



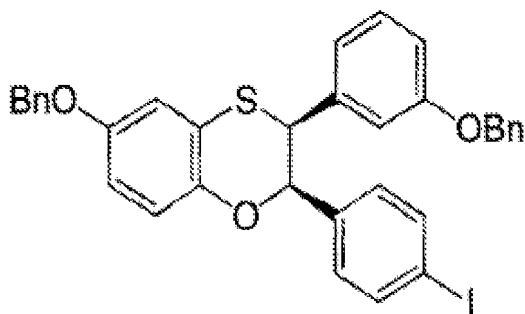
8g. 4-(5-Fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[4-(metoximetoxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-2-il}-fenoxi)-(triisopropil)-silano.

Utilizando o procedimento descrito no passo A do exemplo 9, converteu-se o composto 8f no produto desejado, com o aspecto de um sólido brônzeo. Destilou-se azeotropicamente o material impuro com tolueno e utilizou-se sem mais purificação. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 1,10 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,34 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,43 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 7H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (t, 1H).



8h. 4-(5-Fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[4-(metoximetoxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1, 4-benzoxatiina-2-il)-fenol.

Utilizando o procedimento descrito no passo B do exemplo 9, converteu-se o composto 8g no produto 8h desejado. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 3,46 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,68-6,96 (m, 10H).

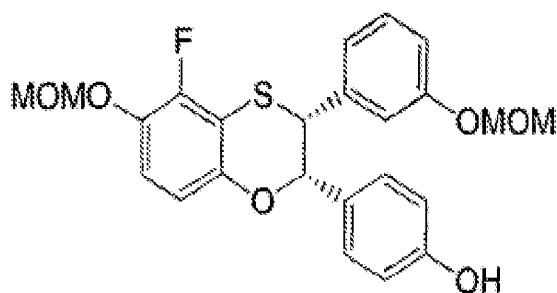


8i. 6-(Benziloxi)-3-[3-(benziloxi)-fenil]-2-(4-iodofenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina.

Utilizando a tiocetona adequada, preparada tal como descrito no exemplo 7, obteve-se o produto desejado. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 7,58 (d, 2H), 7,5-7,3 (m), 7,05 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,82-6,4 (m), 6,56 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,86 (q, 2H), 4,34 (d, 1H).

EXEMPLO 9

PREPARAÇÃO QUIRAL DE



isômero (+)

Preparação de (+)-4-{(2S,3R)-5-fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[3-(metoximetoxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-2-il}-fenol.

Passo A

A uma solução do produto 8c, obtido a partir do exemplo 8, (5,38 g, 10 mmol) em THF destilado (60 mL), a 0°C e sob uma atmosfera de N_2 , adicionou-se MOMCl (1,9 mL, 26 mmol) e depois acrescentou-se, gota a gota, NaH a 95% (0,6164 g, 22 mmol). A mistura de reação assumir uma coloração verde escura que com o passar do tempo ficou amarela/castanha. Depois de se agitar durante 1 hora, a análise por TLC (30% de EtOAc/hexano) indicava que a

reação estava praticamente completa. Adicionou-se mais MOMCl (1 mL) para se completar a reação. Decorridos 15 minutos, repartiu-se a mistura de reação entre EtOAc e gelo/água. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Utilizou-se o resíduo impuro sem mais purificação. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) p.p.m. (δ): 1,10 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,43 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,57-7,03 (m, 10H).

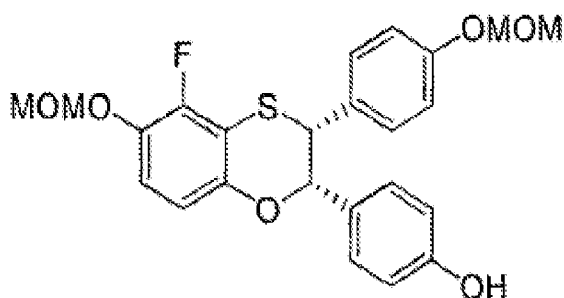
Passo B

A uma solução do produto isolado do passo A (10 mmol) em THF destilado (60 mL) adicionou-se AcOH (0,76 mL, 13 mmol), a 0°C e sob uma atmosfera de N₂, e depois acrescentou-se uma solução 1 M de TBAF em THF (11 mL, 11 mmol). Decorridos 5 minutos, deu-se a reação por completa e repartiu-se a mistura de reação entre uma solução saturada de NaHCO₃ e EtOAc. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o material impuro por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 40% de EtOAc/hexano, para se obter o produto desejado com o aspecto de um sólido amarelo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) p.p.m. (δ): 3,39 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,37 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,44 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,55-7,08 (m, 10H). A benzoxatiina racémica foi resolvida por meio de cromatografia quiral numa coluna 'Chiralcel® ODTM' (diâmetro de 150 mm), comercializada por Daicel Chemical Industries, Ltd., utilizando como eluente 20% de iPrOH em

heptano (400 mL/minuto). O isómero mais rápido foi identificado como o enantiómero (+) recorrendo a um polarímetro quiral a laser PDR.

EXEMPLO 9A

PREPARAÇÃO QUIRAL DE



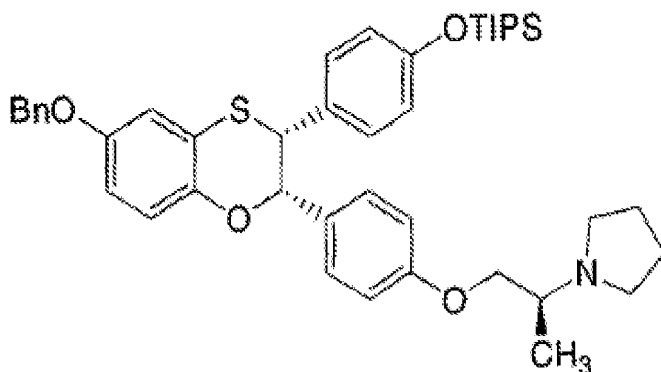
isómero (+)

A benzoxatiina 8h, obtida a partir do exemplo 8, foi resolvida por cromatografia quiral numa coluna 'Chiralpak AD', 100 x 250 mm, utilizando como eluente isooctano:isopropanol a 50:50 (300 mL/minuto) e ~2,5 g de racemato por injeção, com monitorização a 310 nm. O enantiómero (+) eluiu a 8,8 minutos e o enantiómero (-) eluiu a 13,5 minutos.

Condições analíticas: coluna 'Chiralcel OD', 4,6 x 250 mm, heptano:isopropanol a 80:20, com um caudal de 1 mL/minuto, a 220 nm. O enantiómero (-) eluiu a 8,1 minutos e o enantiómero (+) eluiu a 9,7 minutos.

EXEMPLO 10

PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DI-HIDRO-BENZOXATIINA



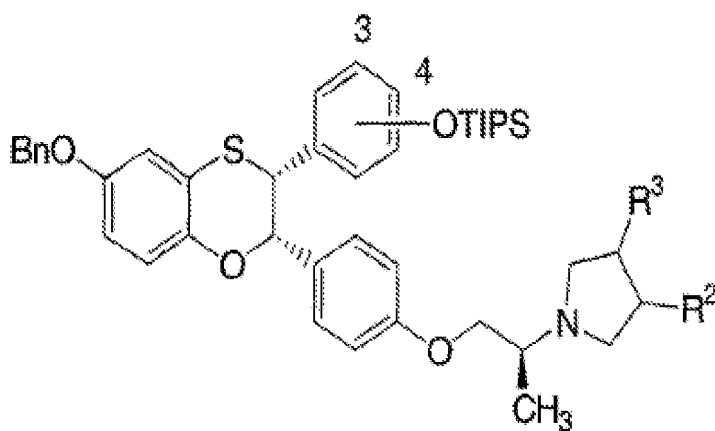
Preparação de 1-((1S)-2-[4-((2S,3R)-6-(benziloxy)-3-{4-[(triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-2-il)-fenoxi]-1-metiletil)-pirrolidina (10a).

Passo A

A uma solução agitada de uma mistura de 242,6 mg (0,4 mmol) de (+)-4-((2S,3R)-6-(benziloxy)-3-{3-[(triisopropilsilil)-oxi]-fenil}-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiina-2-il)-fenol (8b), obtida a partir do exemplo 8, trifenilfosfina (319 mg, 1,2 mmol) e (S)-2-pirrolidino-1-propanol (157 mg, 1,2 mmol) em 4 mL de THF anidro, à temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, 239 μ L (1,2 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). Agitou-se a solução resultante durante mais 18,5 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo/HCl 2N, Separou-se a fase inorgânica, lavou-se com uma mistura de salmoura e de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e novamente com salmoura; secou-se sobre sulfato de sódio anidro; filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de camadas de placas através de gel de sílica (PLC), utilizando como eluente acetato de etilo, para se obter o produto normal (dados NMR apresentados na tabela seguinte)

e o produto rearranjado. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 7,5-7,34 (m, 5H), 6,9-6,7 (m, 10H), 6,26 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 1,22 (m, 3H), 0,97 (d, 18H).

Utilizando o procedimento descrito e o derivado quiral adequado de pirrolidina-etanol preparou-se os compostos seguintes.



R2	R3	posição OTIPS	Dados Espectroscópicos (^1H 500 MHz NMR, δ , p.p.m., CDCl_3 /Espec. Massa)
H	H	4	1,08 (d, 21H), 1,23 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,69 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,3 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,42 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,64-6,92 (m, 11H), 7,35-7,47 (m, 5H)

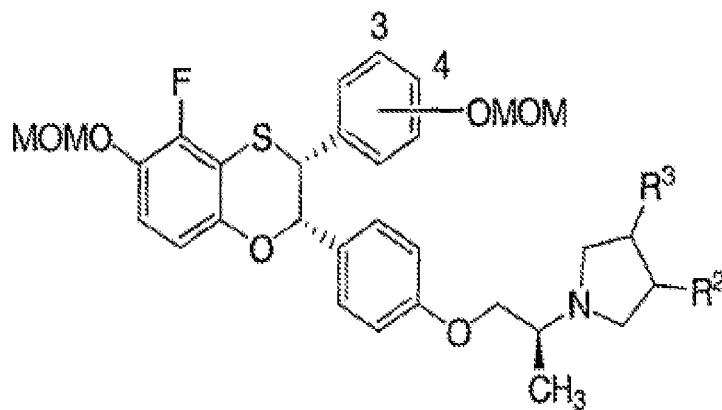
R2	R3	posição OTIPS	Dados Espectroscópicos (¹ H 500 MHz NMR, δ , p.p.m., CDCl ₃ /Espec. Massa)
H	H	3	0,99 (d, 21H), 1,03 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,7 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,3 (d, J=2Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,49 (d, J=2Hz, 1H), 6,34 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,7-6,98 (m, 10H), 7,36-7,48 (m, 5H)
β -CH ₃	H	4	1,09 (d, 21H), 1,24 (m, 4H), 2,0-3,1 (ms, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,3 (d, J=2Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,42 (d, J=2Hz, 1H), 6,66-6,93 (m, 11H), 7,36-7,48 (m, 5H)
β -CH ₃	α -CH ₃	4	1,01 (d, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,20 (d, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,76-2,95 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J=2,2Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,40 (d, J=2,1Hz, 1H), 6,63-6,90 (m, 11H), 7,33-7,50 (m, 5H)
α -CH ₃	β -CH ₃	4	1,02 (d, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,20 (d, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,75-2,97 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J=2,0Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,40 (d, J=1,8Hz, 1H), 6,64-6,91 (m, 11H), 7,34-7,45 (m, 5H)

R2	R3	posição OTIPS	Dados Espectroscópicos (¹ H 500 MHz NMR, δ, p.p.m., CDCl ₃ /Espec. Massa)
β-CH ₃	β-CH ₃	4	0,94 (2 ds, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,23 (d, 3H), 1,23 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J=2,2Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,41 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,64-6,91 (m, 11H), 7,34-7,45 (m, 5H)
β-CH ₃	α-CH ₃	3	0,99-1,04 (m, 27H), 1,6-3,0 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,48 (d, 1H), 6,32 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,7-6,96 (m, 10H), 7,35-7,48 (m, 5H)
β-CH	H	3	0,98 (d, 18H), 1,01 (d, 3H), 1,01 (m, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,36 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,28 (d, J=2,2Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,43 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,66-6,97 (m, 11H), 7,34- 7,45 (m, 5H)

R2	R3	posição OTIPS	Dados Espectroscópicos (¹ H 500 MHz NMR, δ , p.p.m., CDCl ₃ /Espec. Massa)
α -CH ₃	H	4	1,09 (d, 21H), 1,25 (m, 3H), 2,0-3,1 (ms, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,31 (d, J=2Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,43 (d, J=2Hz, 1H), 6,65-6,93 (m, 11H), 7,36-7,48 (m, 5H)

Passo A

Utilizando os procedimentos descritos com o material quiral preparado no exemplo 9 e o derivado quiral adequado de pirrolidina-etanol, preparou-se os seguintes compostos.

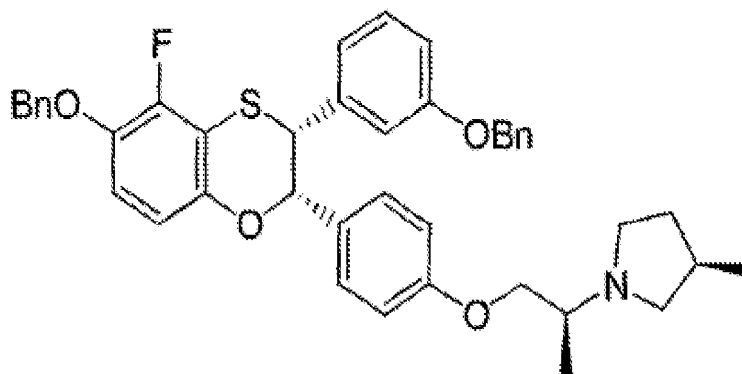


R2	R3	posição OMOM	Dados Espectroscópicos (¹ H 500/600 MHz NMR, δ , p.p.m., CDCl ₃ /Espec. Massa)
β -CH ₃	H	4	1,05 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,40 (m, 1H), 2,03-2,31 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,36 (d, J=1,9Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,73-6,94 (m, 10H)
α -CH ₃	β -CH ₃	3	1,03 (d, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,37 (d, J=2,2Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,43 (d, J=2,1Hz, 1H), 6,55-7,07 (m, 10H)
H	H	3	1,22 (d, 3H), 1,81 (m, 4H), 2,68 (m, 5H), 3,39 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,37 (d, J=1,9Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,43 (d, J=1,8Hz, 1H), 6,54-7,08 (m, 10H)

R2	R3	posição OMOM	Dados Espectroscópicos (¹ H 500/600 MHz NMR, δ , p.p.m., CDCl ₃ /Espec. Massa)
B-CH ₃	β -CH ₃	3	0,90 (2 d', 6H), 1,21 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,39 (d, J=2,3Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,42 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,54-7,08 (m, 10H)
B-CH ₃	H	3	1,01 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,36 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,10 (t, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,00 (t, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,38 (d, J=2,3Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,43 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,54-7,08 (m, 10H)

EXEMPLO 10A

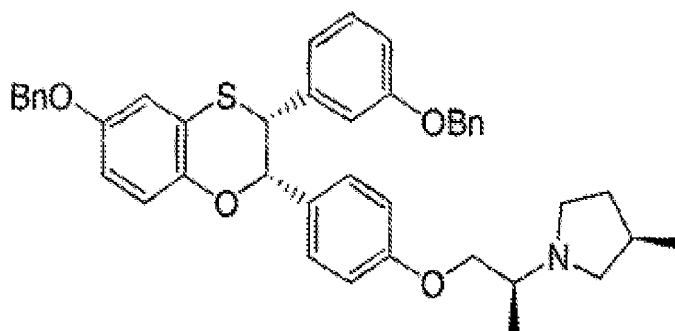
PREPARAÇÃO DE



Num recipiente equipado com um condensador de refluxo, introduziu-se a iodobenzoxatiina 8d (0,0446 g, 0,068 mmol), obtida a partir do exemplo 8, e depois iodeto de cobre (0,0017 g, 0,0068 mmol), 2,2'-dipiridilo (0,0016 g, 0,0082 mmol) e carbonato de potássio (0,0284 g, 0,20 mmol). Adicionou-se então xileno (0,5 mL) ao recipiente e depois acrescentou-se (2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-propan-1-ol (0,048 g, 0,34 mmol). Desgaseificou-se a mistura de reacção e aqueceu-se até 140°C, sob uma atmosfera de azoto, durante 21 horas. Diluiu-se a mistura de reacção com tolueno e filtrou-se através de celite. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo e gelo/HCl 2 N. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um óleo castanho. Purificou-se o material impuro por cromatografia através de gel de sílica, utilizando como eluente 10% de metanol/cloreto de metileno, para se obter o produto desejado com o aspecto de uma espuma cor-de-laranja.

EXEMPLO 10B

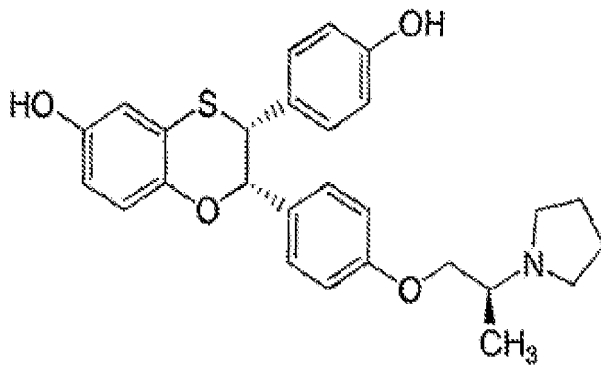
PREPARAÇÃO DE



De um modo idêntico, seguindo o procedimento descrito no exemplo 10A e utilizando o derivado de iodobenzoxatiina 8i, obtido a partir do exemplo 8, obteve-se o composto anterior. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (p.p.m.): 7,5-7,3 (m), 7,04 (t, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,86 (q, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,0 (t, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (t, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).

EXEMPLO 11

PREPARAÇÃO DE DI-HIDRO-BENZOXATIINAS



Preparação de (2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-(4-{[(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropil]-oxi}-fenil)-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol (11a).

Passo A

Preparou-se uma mistura agitada de 102 mg (0,14 mmol) do composto 10a, preparado no passo A do exemplo 10, 30,6 mg (0,29 mmol) de negro de paládio e 181,2 mg (0,29 mmol) de formato de amónio em 3 mL de EtOH/EtOAc/H₂O (a 7:2:1) e aqueceu-se a 80°C durante 2 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de uma camada de Celite[®] para remover o catalisador, lavou-se cuidadosamente com EtOH/EtOAc/H₂O (a 7:2:1) e repartiu-se o filtrado entre água e EtOAc. Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se, evaporou-se e secou-se sob uma pressão hipobárica para se obter o produto impuro, o qual se utilizou sem purificação.

Passo B

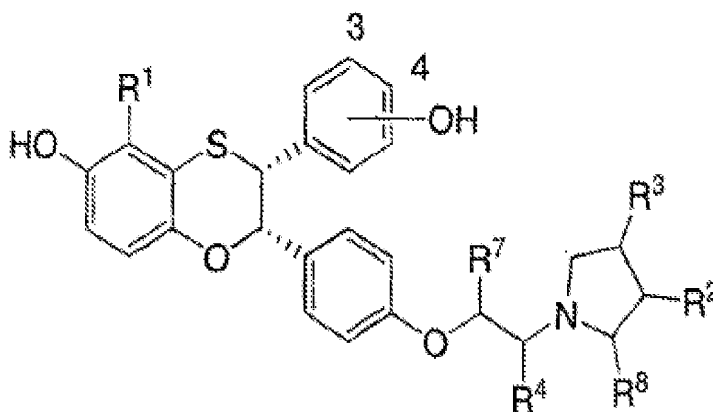
A uma solução agitada de uma mistura do produto desbenzilado (87,2 mg, 0,14 mmol), preparado no passo B, e 49,2 µL (0,84 mmol) de HOAc em 2 mL de THF adicionou-se 281 µL (0,28 mmol) de uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutyl-amónio em THF, à temperatura ambiente. Manteve-se a solução resultante sob agitação durante três horas à temperatura ambiente. Repartiu-se a mistura entre EtOAc, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura, separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se por cromatografia de placas em camada através de gel de sílica, utilizando como eluente EtOAc-MeOH (a 9:1), para se obter o

produto desejado (dados de NMR apresentados no quadro seguinte).

Passo C

Utilizando os aductos que continham os átomos de flúor protegidos com MOM, obtidos no passo A' do exemplo 10, tratou-se uma solução de MeOH com HCl 2 N e aqueceu-se até 80°C, sob uma atmosfera de N₂, durante 45 minutos. Repartiu-se a mistura de reacção entre EtOAc e gelo/solução saturada de NaHCO₃. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se por cromatografia em camadas de placas através de gel de sílica, utilizando como eluente cloreto de metileno/metanol (a 9:1) ou cloreto de metileno/acetato de etilo (a 9:1), para se obter os compostos seguintes, os quais se encontram agrupados no quadro.

Utilizando os procedimentos descritos antes preparou-se os compostos seguintes.



R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/ $[\alpha]$)
H	H	H	α - CH_3	β - CH_3	H	3	1,05 (2d, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,65- 1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,3\text{ Hz}$, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); MS m/z 478,1 (M^++1).
H	H	H	α - CH_3	α - CH_3	H	3	1,03 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,54 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,2$ Hz , 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); MS m/z 478,1 (M^++1).
H	H	H	β - CH_3	α - CH_3	H	3	1,05 (2d, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,65- 1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,3\text{ Hz}$, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); MS m/z 478,1 (M^++1).

R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/ $[\alpha]$)
H	H	H	β - CH_3	β - CH_3	H	3	1,03 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,54 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); MS m/z 478,1 ($M^+ + 1$).
F	β - CH_3	H	H	H	α - CH_3	3	0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,53-2,80 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,61 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); MS m/z 496,1 ($M^+ + 1$)
F	α - CH_3	H	α - CH_3	H	H	3	0,98 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,64-2,90 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); MS m/z 496,4 ($M^+ + 1$)

R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/ $[\alpha]$)
F	β - CH_3	H	β - CH_3	H	H	4	0,99 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,63-2,90 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,1\text{ Hz}$, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,71-6,83 (m, 8H), 7,05 (d, 2H); MS m/z 496,1 (M^++1)
H	H	H	β - CH_3	H	H	4	1,18 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,53 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5,44 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,59 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 6,6 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6,8 (d, 8,7, 2H), 6,83 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,05 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H)
H	H	H	β - CH_3	H	H	3	1,18 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,54 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,42 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,64 (m, 4H), 6,8 (d, $J=8,7\text{ Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J=8,7\text{ Hz}$, 1H), 6,92 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H)

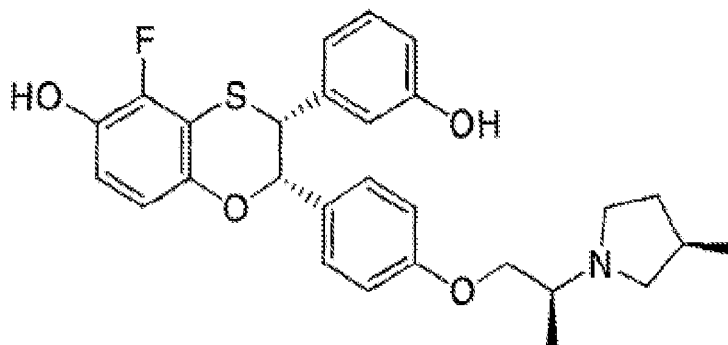
R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/[α])
F	α - CH_3	β - CH_3	β - CH_3	H	H	3	0,99 (d, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 4,60 (d, $J=2\text{m}, 3\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,58-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 2H); MS m/z 496,2 (M^+)
F	H	H	β - CH_3	H	H	3	1,19 (d, 3H), 1,71 (m, 4H), 2,65-2,90 (m, 5H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); MS m/z 482,2 (M^+)
H	β - CH_3	H	β - CH_3	H	H	4	0,99 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 3H), 1,15 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,9-2,9 (ms, 7H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,52 (d, $J=,1\text{Hz}$, 1H), 5,43 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,59 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 6,6 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J=8,6\text{ Hz}$, 2H), 6,82 (d, $J=7,4\text{ Hz}$, 2H), 7,03 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H)
H	β - CH_3	α - CH_3	β - CH_3	H	H	4	0,98 (d, 6H), 1,13 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,50 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 5,42 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 6,57-7,03 (m, 11H); MS m/z 492,3 (M^+)

R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/ $[\alpha]$)
H	α - CH_3	β - CH_3	β - CH_3	H	H	4	0,98 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,51 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 5,42 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,56-6,82 (m, 9H), 7,02 (d, 2H); MS m/z 492,3 (M^+)
H	β - CH_3	β - CH_3	β - CH_3	H	H	4	0,89 (2 ds, 6H), 1,14 (d, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,71-2,90 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,51 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 5,42 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,56-6,82 (m, 9H), 7,02 (d, 2H); MS m/z 492,3 (M^+)
F	β - CH_3	H	β - CH_3	H	H	3	0,99 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,62-2,89 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,59-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); MS m/z 496,2 (M^+); $[\alpha]_D = +219^\circ$ ($c = 1,03$, MeOH)
H	β - CH_3	α - CH_3	β - CH_3	H	H	3	0,99 (d, 6H), 1,18 (d, 3H), 1,6-2,9 (m, 7H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,4-7,07 (m, 11H)

R1	R2	R3	R4	R8	R7	posição OH	Dados Espectroscópicos (^1H NMR, 500 MHz, δ , p.p.m., d_6 -acetona/Espec. Massa/ $[\alpha]$)
F	β - CH_3	β - CH_3	β - CH_3	H	H	3	0,89 (2d's, 6H), 1,13 (d, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,60 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,45 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,59-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); MS m/z 510,0 (M^+)
H	β - CH_3	H	β - CH_3	H	H	3	0,98 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,52 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 5,43 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,57-6,82 (m, 7H), 6,90 (t, 1H), 7,06 (d, 2H); MS m/z 478,1 (M^+)
H	α - CH_3	H	β - CH_3	H	H	4	1,0 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 3H), 1,17 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 1,27-2,9 (m, 8H), 3,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,53 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 5,44 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,59 (m, 4H), 6,6 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6,8 (d, $J=8,7\text{ Hz}$, 2H), 6,83 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,04 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H)

EXEMPLO 11A

PREPARAÇÃO DE

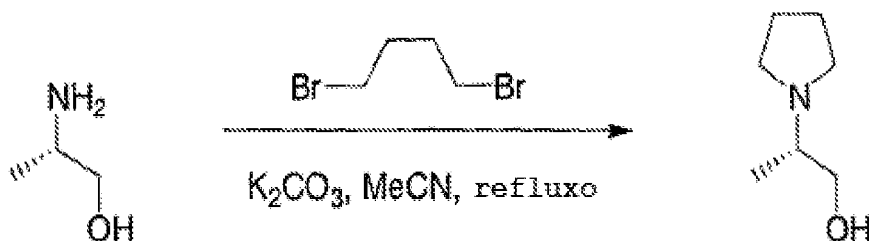


A uma mistura de benzoxatiinas obtidas a partir do exemplo 10A (0,0276 g, 0,041 mmol) em acetonitrilo (0,2 mL) adicionou-se iodotrimetilsilano (0,026 mL, 0,18 mmol), sob uma atmosfera de azoto. Envolheu-se a mistura de reacção numa folha de alumínio e agitou-se à temperatura ambiente durante 19,5 horas. Adicionou-se tioureia (0,0141 g, 0,017 mmol) à mistura de reacção e agitou-se a mistura resultante durante 1 hora. Extinguiu-se a mistura de reacção com metanol e repartiu-se entre acetato de etilo e gelo/solução saturada de bicarbonato de sódio/5% de tiosulfato de sódio. Recolheu-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o material impuro por cromatografia através de gel de sílica para se obter o produto desejado.

^1H NMR (500 MHz, d_6 -acetone) p.p.m. (δ): 0,99 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,63-2,90 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,71-6,83 (m, 8H), 7,05 (d, 2H).

EXEMPLO 12

PREPARAÇÃO DE 2(S)-PIRROLIDINIL-PROPAN-1-OL



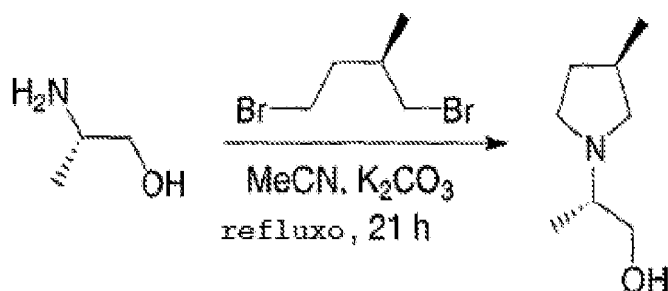
Adicionou-se carbonato de potássio (41,4 g, 0,30 mol) a uma solução de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (11,27 g, 0,15 mol, Aldrich) em acetonitrilo anidro (1,5 L) e depois acrescentou-se 1,4-dibromobutano (17,9 mL, 0,15 mol, Aldrich). Manteve-se a mistura resultante ao refluxo durante 24 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob uma pressão hipobárica até se obter um sólido amarelado, que se dissolveu em diclorometano (150 mL) e se concentrou novamente sob uma pressão hipobárica até se obter um sólido amarelado. Dissolveu-se novamente este material impuro, que se crê ser uma mistura do sal bromidrato e da base livre do produto, em diclorometano (200 mL). Adicionou-se carbonato de potássio sólido, agitou-se vigorosamente a mistura durante 3 horas, depois filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um sólido amarelado. Repartiu-se este sólido, que se crês ser ainda parcialmente o sal bromidrato, entre diclorometano (150 mL) e uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio (50 mL). Separou-se as camadas (camada superior orgânica, camada inferior aquosa) e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 100 mL). Secou-se as camadas orgânicas

combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até se obter um óleo âmbar. Purificou-se este produto impuro por destilação curta sob uma pressão hipobárica para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um líquido incolor (p.e. 53°C-54,5°C à pressão de 1,5 mm Hg). NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,59 e 3,36 (2H, 2 dd, J = 4,10 Hz, H₁), 2,64-2,72 (1H, m, H₂), 2,54-2,62 (4H, m, H₂ e H₅), 1,72-1,80 (4H, m, H_{3'} e H_{4'}), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz, H₃); MS (electropulverização): m/e 130 (M+H), 112 (M-OH). $[\alpha]_D = + 0,9^\circ$.

EXEMPLO 13

PREPARAÇÃO DE 2(S)-(3-(R)-METILPIRROLIDINIL)-PROPAN-1-OL

PROCEDIMENTO A

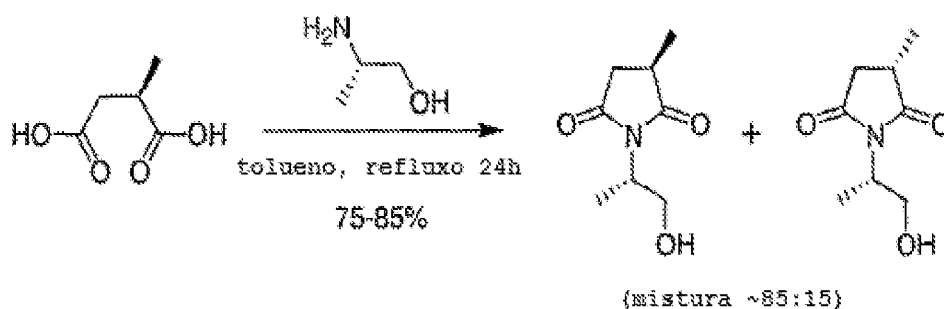


Preparou-se uma solução de 2-(R)-metil-1,4-dibromobutano (9,50 g, 0,041 mol) em acetonitrilo anidro (25 mL) e adicionou-se a uma mistura de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (3,10 g, 0,041 mol, Aldrich) e carbonato de potássio (11,42 g, 0,082 mol) em acetonitrilo anidro (325 mL). Manteve-se a mistura resultante ao refluxo durante 21 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um resíduo sólido oleoso. Adicionou-se éter (200 mL) e uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio (25 mL) e

depois acrescentou-se apenas uma quantidade de água apenas suficiente para dissolver todos os sólidos. Separou-se as camadas (camada superior orgânica, camada inferior aquosa), saturou-se a camada aquosa com cloreto de sódio e extraiu-se com diclorometano (2 x 100 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio e carbonato de potássio, filtrou-se e evaporou-se até se obter um líquido amarelo. Purificou-se este produto impuro por destilação de curso curto sob uma pressão hipobárica para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um líquido inferior (4,0 g, p.e. 54°C–57°C à pressão de ~3 mm Hg). Uma porção (2,31 g) deste material foi ainda purificada por cromatografia em coluna através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina a 10:7:2:1, para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um líquido incolor. NMR: (CDCl₃, 600 MHz) 3,57 e 3,33 (2H, 2dd, J=5,10 Hz, H₁), 3,06 (1H, s br, OH), 2,85 (1H, dd, J = 8,9 Hz, H_{2'a}), 2,68–2,73 (1H, m, H₂), 2,66–2,70 e 2,58–2,62 (4H, 2 m, H_{5'}), 2,18–2,26 (1H, m, H_{3'}), 2,15 (1H, dd, J=7,9 Hz, H_{2'b}), 1,94–2,02 e 1,30–1,38 (4H, 2m, e H_{4'}), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz, H_{3'Me}), 1,01 (3H, d, J = 7 Hz, H₃) ; MS (electropulverização): m/e 144 (M+H), 126 (M-OH). $[\alpha]_D = -0,5^\circ$.

PROCEDIMENTO B

Passo 1: (3R)-1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metil-pirrolidina-2,5-diona.



Adicionou-se (S)-(+)-2-amino-1-propanol (7,80 mL, 100 mmol) a uma solução quente (~100°C) de ácido 2-(R)-metil-succínico (13,2 g, 100 mmol) em tolueno (1,0 L) (nota: o ácido não é solúvel à temperatura ambiente, mas dissolve-se sob aquecimento). Manteve-se a mistura turva resultante ao refluxo num sifão durante 24 horas (manta de aquecimento com 2 L; definição 45 do transformador 45). Deixou-se arrefecer a mistura resultante até à temperatura ambiente e depois concentrou-se sob uma pressão hipobárica até se obter um óleo. Purificou-se a imida impura por cromatografia flash através de gel de sílica (coluna 65 x 280 mm), efectuando a eluição com hexano:acetona a 2:1 (nota: o produto impuro não era muito solúvel neste solvente; assim, o produto impuro dissolveu-se em acetona (125 mL) e adsorveu-se em gel de sílica (50 g), que se colocou na parte superior da coluna preenchida), recolhendo fracções de 50 mL, após a passagem de 1,5 L sem interesse, para se obter a imida pura (nas fracções 9 a 30) com o aspecto de um líquido incolor. ^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ 4,28-4,38 (1H, m, H_1), 3,91 (1H, dd, $J = 7,12$ Hz, $\text{H}_{2'a}$),

3,76 (1H, dd, $J = 3,12$ Hz, $H_{2'b}$), 2,91 (1H, dd, $J = 17,9$ Hz, $H_{4\alpha}$), 2,80-2,88 (1H, m, H_3), 2,31 (1H, dd, $J = 17,4$ Hz, $H_{4\beta}$), 1,34 e 1,33 (6H, 2 d, $J = 7$ Hz, 2 CH_3).

Passo 2: HPLC quiral preparativa

A análise por HPLC quiral preparativa da imida foi efectuada numa coluna 'Chiralpak AD0, 100 x 250 mm, carregada a 60 bar e com uma eluição de 30% de IPA/iso-octano, com um caudal de 300 mL/minuto, sob monitorização a 220 nm, utilizando injeções de 1 g de amostra dissolvida em hept/IPA a 50:50. O tempo de retenção para o diastereómero secundário foi aproximadamente de 8,4 minutos e para o diastereómero principal com rotação positiva foi aproximadamente de 10,8 minutos.

Passo 3: (2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-propan-1-ol.

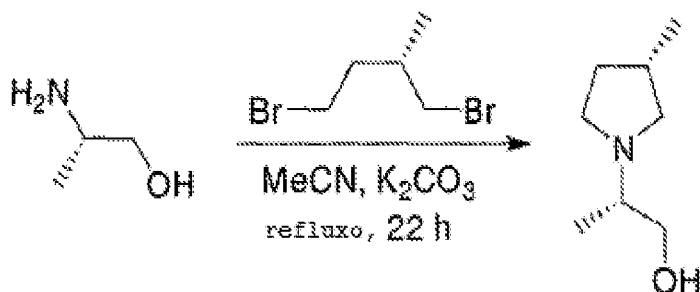


Adicionou-se hidreto de alumínio-lítio (96 mL de uma solução 1,0 M em éter, 0,096 mol) a uma solução fria (banho de gelo) de (3R)-1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metilpirrolidina-2,5-diona (8,26 g, 0,048 mol) em éter anidro (565 mL). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 17 horas. Arrefeceu-se a mistura resultante num banho de gelo, adicionou-se lentamente, gota a gota, água (3,7 mL) (PERIGO: reacção vigorosa, libertação de gás) depois

acrescentou-se NaOH a 15% (3,7 mL) e uma quantidade suplementar de água (11,0 mL). Agitou-se vigorosamente a mistura resultante durante 15 minutos, depois submeteu-se a ultra-sons durante 15 minutos e filtrou-se. Lavou-se o sólido recolhido com éter (2 x 125 mL; agitou-se vigorosamente durante 15 minutos, depois submeteu-se a ultra-sons durante 15 minutos e filtrou-se), secou-se os filtrados combinados (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se até se obter um óleo amarelo claro (5,76 g). Purificou-se o produto impuro por cromatografia flash através de gel de sílica (coluna 65 x 222 mm), efectuando a eluição com acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina a 10:7:2:1, recolhendo fracções de 50 mL, após a passagem de 750 mL sem interesse, para se obter o produto puro (nas fracções 6 a 50) com o aspecto de um líquido amarelo claro. ^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ 3,54 e 3,32 (2H, 2 dd, $J = 5,10$ Hz, H_1), 3,30 (1H, s br, OH), 2,83 e 2,11 (2H, 2 dd, $J = 8,8$ Hz, H_2), 2,62-2,67 e 2,54-2,59 (2H, 2 m, H_5), 2,65-2,68 (2H, m, H_2), 2,15-2,24 (1H, m, H_3), 1,92-1,98 e 1,28-1,34 (2H, 2 m, H_4), 1,00 (6H, d, $J = 7$ Hz, 2 CH_3); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) 64,54, 58,02, 57,46, 48,87, 32,45, 31,67, 20,24, 12,49; MS (electropulverização): m/e 144 (M+H). $[\alpha]_D = -0,5^\circ$ (c = 1,0 em MeOH).

EXEMPLO 14

PREPARAÇÃO DE 2(S)-(3-(S)-METILPIRROLIDINIL)-PROPAN-1-OL

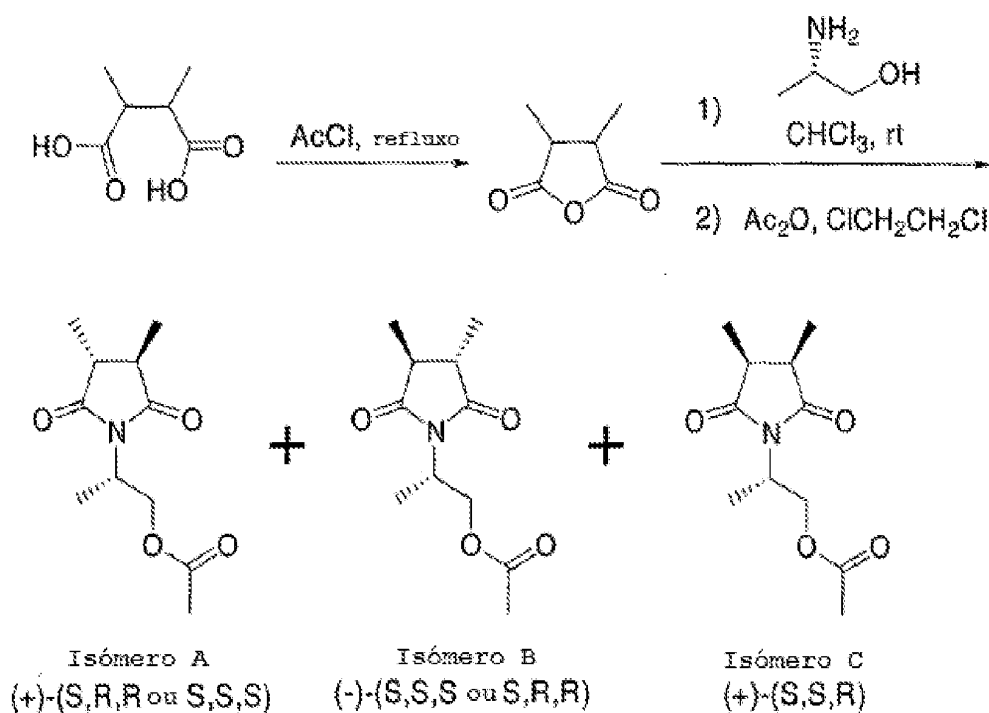


Preparou-se uma solução de 2-(S)-metil-1,4-dibromo-butano (2,70 g, 0,012 mol) em acetonitrilo anidro (8 mL) e adicionou-se a uma mistura de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (0,882 g, 0,012 mol, Aldrich) e carbonato de potássio (3,25 g, 0,024 mol) em acetonitrilo anidro (92 mL). Manteve-se a mistura resultante ao refluxo durante 22 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e concentrou-se sob uma pressão hipobárica até se obter um sólido branco oleoso. Adicionou-se diclorometano (50 mL) e uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio (10 mL) e depois acrescentou-se uma quantidade de água apenas para dissolver todos os sólidos. Separou-se as camadas (camada superior orgânica, camada inferior aquosa), saturou-se a camada aquosa com cloreto de sódio e extraiu-se com diclorometano (2 x 50 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio e carbonato de potássio, filtrou-se e evaporou-se até se obter um líquido amarelo claro. Purificou-se este produto impuro por cromatografia em coluna através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina a 10:7:2:1, para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um líquido amarelo claro. NMR: (CDCl₃, 600 MHz) 3,52 e 3,32

(2H, 2 dd, $J = 5,10$ Hz, H_1), 3,36 (1H, s 1r, OH), 2,79 (1H, t, $J = 8$ Hz, $H_{2'a}$), 2,54-2,58 (1H, m, H_2), 2,66-2,72 e 2,56-2,62 (4H, 2 m, $H_{5'}$), 2,13-2,21 (1H, m, $H_{3'}$), 2,08 (1H, td, $J = 8$ Hz, $H_{2'b}$), 1,92-2,00 e 1,25-1,33 (4H, 2m, e $H_{4'}$), 1,00 (3H, d, $J = 7$ Hz, $H_{3'Me}$), 0,99 (3H, d, $J = 7$ Hz, H_3); MS (electropulverização): m/e 144 ($M+H$), 126 ($M-OH$). $[\alpha] = +3,4^\circ$.

EXEMPLO 15

PREPARAÇÃO DE (2S)-2-[(3R,4R)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]-PROPAN-1-OL, (2S)-2-[(3S,4S)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]-PROPAN-1-OL E (2S)-2-[(3S,4R)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]-PROPAN-1-OL.

Passo 1

Preparou-se uma mistura de ácido 2,3-dimetil-succínico (21,2 g, 145,1 mmol) e cloreto de acetilo (80 mL) e aqueceu-se ao refluxo durante 2,5 horas. Arrefeceu-se a

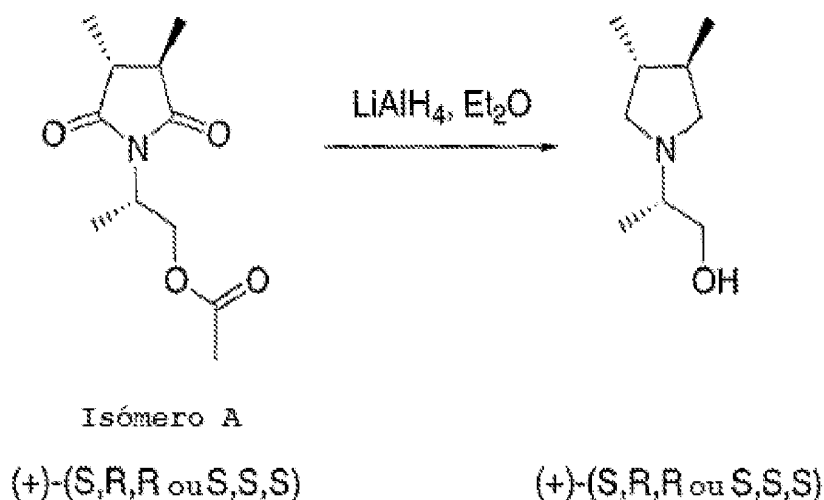
solução resultante até à temperatura ambiente e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em tolueno e concentrou-se três vezes. Dissolveu-se o resíduo em tolueno, filtrou-se e concentrou-se para se obter um sólido esbranquiçado. A análise por ^1H NMR indicou uma mistura cis:trans a 1:1,5 de produtos, e utilizou-se a mistura impura sem mais purificação.

Passo 2

Dissolveu-se os anidridos impuros (6,0 g, 46,8 mmol), obtidos no passo 1, em diclorometano anidro (200 mL) e colocou-se sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se trietilamina (7,2 mL, 51,7 mmol) e (S)-2-aminopropanol (4 mL, 51,4 mol). Inicialmente, a reacção ficou turva e depois ficou límpida com um resíduo incolor límpido agarrado às paredes do recipiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 26,75 horas, período esse ao fim do qual se concentrou a mistura de reacção até se obter um óleo. Dissolveu-se o óleo em diclorometano (200 mL), adicionou-se anidrido acético (22 mL, 233 mmol) e aqueceu-se a solução ao refluxo durante 18,2 horas. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e agitou-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Decorrida 1 hora, repartiu-se a mistura entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a camada aquosa e extraiu-se novamente com diclorometano. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se por cromatografia flash através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano-acetato de etilo (a 2:1), para se obter uma mistura de imidas trans racémicas, com o

aspecto de um líquido incolor, e uma mistura enriquecida em imida cis. A separação quiral das imidas trans racémicas numa coluna 'ChiralCel® ODTM' (4,6 x 250 mm), comercializada por Daicel Industries, Ltd., efectuando a eluição com 5% de EtOH-heptano (20 injeções) proporcionou o isómero A da imida (S,R,R ou S,S,S); $[\alpha]_D = +86^\circ$ (c = 1,0, MeOH) e o isómero B da imida (S,S,S ou S,R,R); $[\alpha]_D = -35,3^\circ$ (c = 1,0, MeOH).

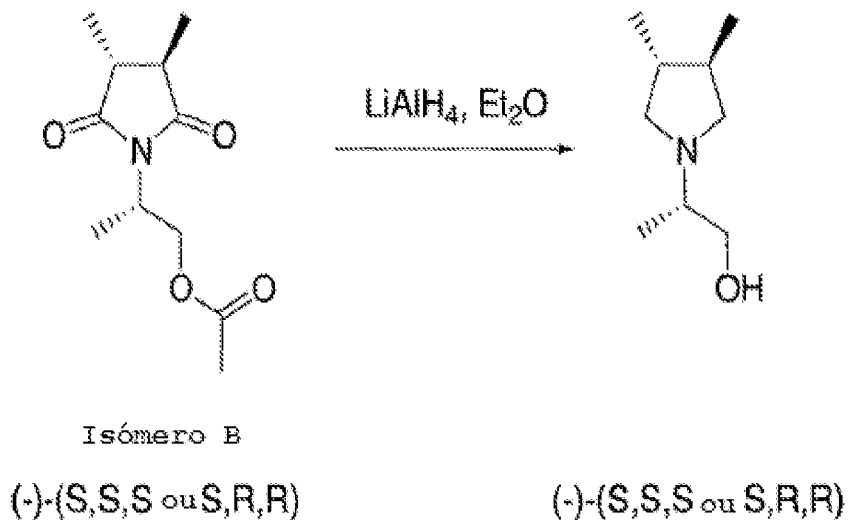
Purificou-se novamente a mistura cis-enriquecida anterior por cromatografia flash através de gel de sílica, efectuando a eluição com hexano-acetato de etilo (a 4:1), para se obter o isómero C da imida (S,S,R); $[\alpha]_D = +27$ (c = 1,0, MeOH) e as imidas trans racémicas.



Passo 3: redução do isómero A

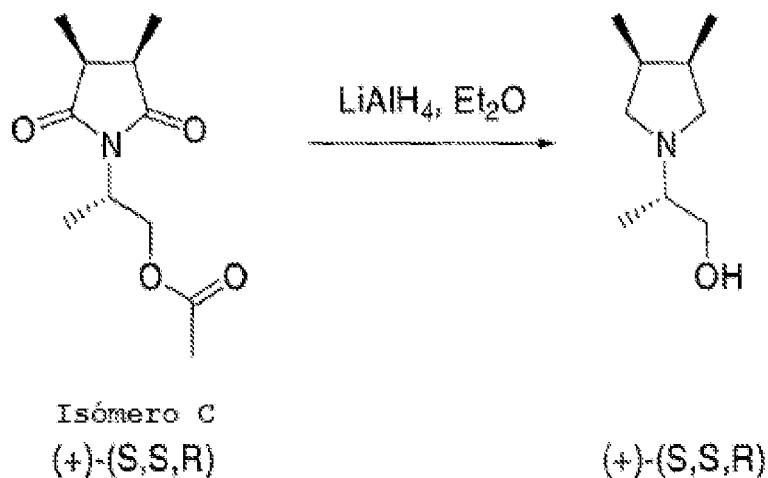
A uma solução agitada de 1,59 g (7,0 mmol) do isómero A da imida, obtido no passo 2 anterior, em 80 mL de éter dietílico anidro adicionou-se hidreto de alumínio-lítio (0,8 g, 21,1 mmol). Colocou-se a mistura resultante sob uma atmosfera de azoto e agitou-se durante mais 17,6 horas à

temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se sequencialmente água (0,8 mL), uma solução aquosa de NaOH a 15% (0,8 mL), água (2,4 mL) e depois éter dietílico. Submeteu-se a mistura resultante a ultra-sons e removeu-se por filtração os sais de alumínio. Secou-se o filtrado (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se para se obter um óleo límpido. Purificou-se por cromatografia flash através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (a 13:5:1:1), para se obter a (+)-(S,R,R ou S,S,S)-pirrolidina. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ , p.p.m.) 3,56 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,5, 7,5$ Hz, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,31 (dd, $J = 9,0, 7,0$ Hz, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS (electropulverização): m/z 158,4 ($\text{M}+\text{H}$); $[\alpha]_D^{25} = +44,1^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).



Passo 4: redução do isómero B

A uma solução agitada de 1,41 g (6,2 mmol) do isómero B da imida, obtido no passo 2 anterior, em 71 mL de éter dietílico anidro adicionou-se hidreto de alumínio-lítio (0,71 g, 18,7 mmol). Colocou-se a mistura resultante sob uma atmosfera de azoto e agitou-se novamente durante 18 horas à temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se sequencialmente água (0,71 mL), uma solução aquosa de NaOH a 15% (0,71 mL), água (2,1 mL) e depois éter dietílico. Submeteu-se a mistura resultante a ultra-sons e removeu-se por filtração os sais de alumínio. Secou-se o filtrado (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se até se obter um sólido oleoso. Purificou-se por cromatografia flash através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (a 13:5:1:1), para se obter a (-)-(S,R,R ou S,S,S)-pirrolidina com o aspecto de um sólido amarelo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, p.p.m.) 3,54 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 7,5, 6,0 Hz, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 7,5, 6,0 Hz, 2H), 1,62-1,70 (m, 2H), 0,99-1,03 (m, 9H); MS (electropulverização): m/z 158,3 (M+H); [α]_D = -40,5° (c = 1,0, MeOH).



Passo 5: redução do isómero C.

A uma solução agitada de 0,7 g (3,1 mmol) do isómero C da imida, obtido no passo 2 anterior, em 100 mL de éter dietílico anidro adicionou-se hidreto de alumínio-lítio (0,35 g, 9,2 mmol). Colocou-se a mistura resultante sob uma atmosfera de azoto e agitou-se novamente durante 18,2 horas à temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se sequencialmente água (0,35 mL), uma solução aquosa de NaOH a 15% (0,35 mL), água (1,1 mL) e depois éter dietílico. Submeteu-se a mistura resultante a ultra-sons e removeu-se por filtração os sais de alumínio. Secou-se o filtrado (MgSO_4), filtrou-se e evaporou-se até se obter um óleo límpido. Purificou-se por cromatografia flash através de gel de sílica, efectuando a eluição com acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (a 13:5:1:1), para se obter a (+)-(S,S,R)-pirrolidina com o aspecto de um óleo límpido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ , p.p.m.) 3,57 (dd, $J = 10,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 10,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,69–2,73 (m, 1H), 2,18–2,27 (m, 4H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS

(electropulverização): m/z 158,3 (M+H); $[\alpha]_D = +1,9^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Composição farmacêutica

Como variante específica da presente invenção, 25 mg do composto 11 a, do exemplo 11, são formuladas com uma quantidade suficiente de lactose finamente dividida para proporcionar uma quantidade total de 580 mg a 590 mg para se carregar uma cápsula de gelatina dura de tamanho 0.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- US 4922007 A, Kieczkowski [0052]
- US 5019651 A, Kieczkowski [0052]
- US 5510517 A, Dauer [0052]
- US 5648491 A, Dauer [0052]
- US 4970335 A, Isomura [0053]
- BE 672205 [0054]
- US 4927814 A [0057]
- US 4761406 A [0062]
- US 4876248 A, Breflere [0064]
- WO 0197788 A [0069]
- WO 0189494 A [0069]
- WO 0055126 A [0072]
- WO 0149288 A [0072]
- US 4231938 A [0075] [0076]
- WO 8402131 A [0075]
- US 4294926 A [0076]
- US 4319039 A [0076]
- US 4444784 A [0076]
- US 4820850 A [0076]
- US 4916239 A [0076]
- US 4346227 A [0076]

- US 4537859 A [0076]
- US 4410629 A [0076]
- US 5030447 A [0076]
- US 5180589 A [0076]
- US 5354772 A [0076]
- US 4911165 A [0076]
- US 4929437 A [0076]
- US 5189164 A [0076]
- US 5118853 A [0076]
- US 5290946 A [0076]
- US 5356896 A [0076]
- US 5273995 A [0076]
- US 4681893 A [0076]
- US 5489691 A [0076]
- US 5342952 A [0076]
- US 5177080 A [0076]
- US 4782084 A [0076]
- US 4885314 A [0076]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **T.J. Powles.** Breast cancer prevention. *Oncologist*, 2002, vol. 7(1), 60-4 [0026]
- **Park, W.C. Jordan, V.C.** Selective estrogen receptor modulators (SERMS) and their roles in breast cancer prevention. *Trends Mol Med.*, February 2002, vol. 8(2), 82-8 [0026]
- **Wolff, A.C. et al.** Use of SERMs for the adjuvant therapy of early-stage breast cancer. *Ann NY Acad Sci.*, December 2002, vol. 949, 80-8 [0026]

- **Steiner, MS. et al.** Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer. *Urology*, April 2001, vol. 57(4), 68-72 [0026]
- **Campisi, C. et al.** Complete resoultion of breast cancer bone metastasis through the use of beta-interferon and tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1993, vol. 14(6), 479-83 [0027]
- **Ribeiro, G.; Swindell R.** Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer*, 1992, vol. 65, 252-254 [0028]
- **Donegan, W.** Cancer of the Male Breast. *JGSM*, 2000, vol. 3 (4) [0028]
- **Jordan, V.C. et al.** Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease. *Natl Cancer Inst*, October 2001, vol. 93(19), 1449-57 [0029] [0037]
- **Bjarnason, NH et al.** Six and twelve month changes in bone turnover are realted to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2001, vol. 12(11), 922-3 [0029]
- **Fentiman I.S.** Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss. *Eur J Cancer*, 1992, vol. 28, 684-685 [0029]
- **Rodan, G.A. et al.** Therapeutic Approaches to Bone Diseases. *Science*, 01 September 2000, vol. 289 [0029]
- **Rodan, G.A. et al.** Therapeutic Approaches to Bone Diseases. *Science*, 01 September 2000, vol. 289, 1508-14 [0030] [0031]
- **Palomba, S. et al.** Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Pertil Steril.*, July 2001, vol. 76(1), 38-43 [0032]

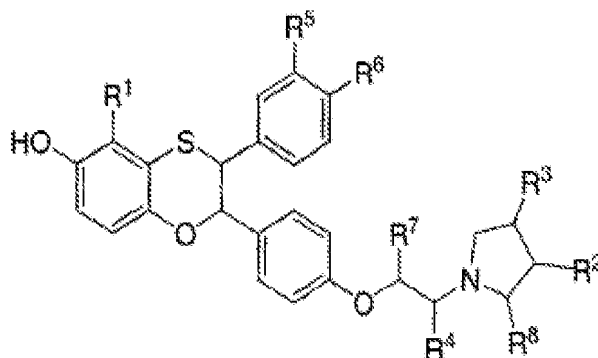
- **Picard, F. et al.** Effects of the estrogen antagonist EM-652.HCl on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Int J Obse Relat Metab Disord.*, July 2000, vol. 24(7), 830-40 [0033]
- **Badger, A.M. et al.** Idoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator, is effective in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *J Pharmacol Exp Ther.*, December 1999, vol. 291(3), 1380-6 [0034]
- **Steven R. Goldstein.** The Effect of SERMs on the Endometrium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, vol. 949, 237-242 [0035]
- **Goldstein, S.R.** Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstet Gynecot*, July 2001, vol. 98(1), 91-6 [0036]
- **Matsubara, S. et al.** Estrogen Levels Influence Beta-3-adrenoreceptor-mediated Relaxation of the Female Rat Detrusor Muscle. *Urology*, 2002, vol. 59, 621-625 [0036]
- **Nuttall, ME et al.** Idoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator prevents bone loss and lowers cholesterol levels in ovariectomized rats and decreases uterine weight in intact rats. *Endocrinology*, December 1998, vol. 139(12), 5224-34 [0037]
- **Guzzo JA.** Selective estrogen receptor modulators--a new age of estrogens in cardiovascular disease?. *Clin Cardiol*, October 2000, vol. 23(1), 15-7 [0037]
- **Simoncini T; Genazzani AR.** Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol*, June 2000, vol. 12(3), 181-7 [0037]
- **Yaffe, K.; K. Krueger; S. Sarkar et al.** Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N. Eng. J. Med.*, 2001, vol. 344, 1207-1213 [0038]

- *J. Org. Chem*, 1967, vol. 32, 4111 [0054]
- **Gruber CJ; Tschugguel W; Schneeberger C; Huber JC.** Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*, 31 January 2002, vol. 346 (5), 340-52 [0070]
- **C. Farina et al.** Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents. *DDT*, 1999, vol. 4, 163-172 [0074]
- **M. Yalpani.** Cholesterol Lowering Drugs. *Chemistry & Industry*, 05 February 1996, 85-89 [0076]
- **H.N. Lode.** *PNAS USA*, 1999, vol. 96, 1591-1596 [0080]
- **O.W. Oempster et al,** Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*, 1993, vol. 14, 690-709 [0081]
- **RM Neer et al.** *New Eng J Med*, 2001, vol. 344, 1434-1441 [0081]
- **M.A. Syed et al.** Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubularcalcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *JCEM*, 2001, vol. 86, 1525-1531 [0082]
- Vitamin D photobiology, metabolism, and clinical applications. **Holick, MF.** *Endocrinology*. 1995, 990-1013 [0085]
- **Sundstrom-Poromaa I; Bixo M; Bjorn I; Nordh O.** Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, December 2000, vol. 21 (4), 205-11 [0088]
- *Design of Prodrugs.* Elsevier, 1985 [0090]
- **T.W. Greene.** *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1981 [0106]
- **E.L. Eliel; S.H. Wilen.** *Stereochemistry of Carbon Compounds.* John Wiley & Sons, 1994, 1119-1190 [0107]

- **Berg et al.** Pharmaceutical Salts. *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0112]
- **Mitsunobu, O.** *Synthesis*, 1981, 1 [0127]
- **Castro, B.R.** *Org. React.*, 1983, vol. 29, 1 [0127]
- **Hughes, D.L.** *Org. React.*, 1992, vol. 42, 335 [0127]
- **Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0128]
- **E. Napolitano et al.** *Gazz. Chim. Italia*, 1988, vol. 118, 101 [0159]
- **Poirier, D. et al.** *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37, 1115 [0163]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula estrutural:



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^4 representa um grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 , CF_3 ou hidrogénio, desde que os símbolos R^4 e R^7 não representem em simultâneo hidrogénio;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

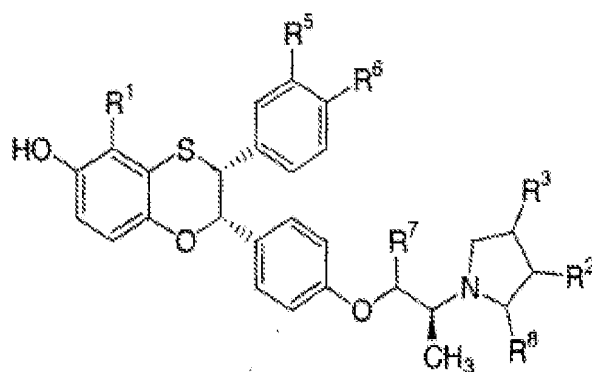
o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_3), CH_2F ou hidrogénio, desde que os símbolos R^4 e R^7 não representem em simultâneo hidrogénio;

o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o símbolo R^4 representa CH_3 ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2 que satisfaz a fórmula estrutural



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

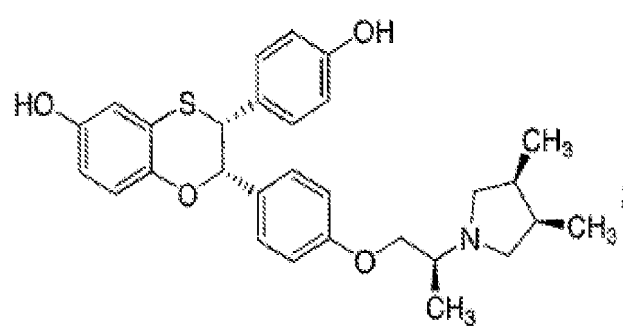
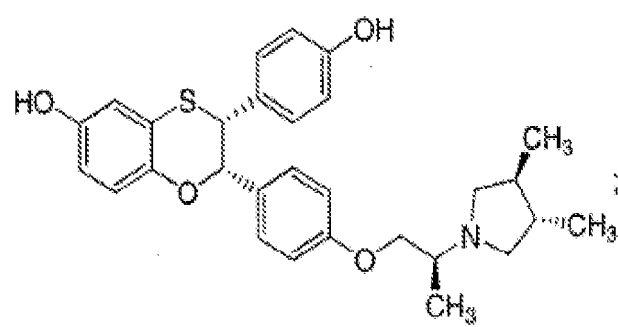
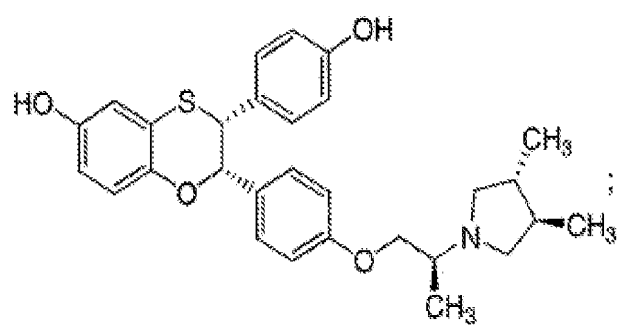
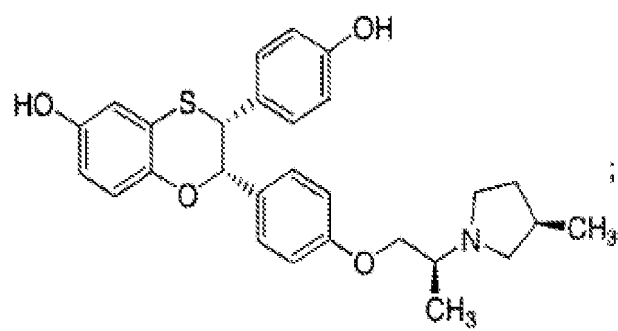
o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

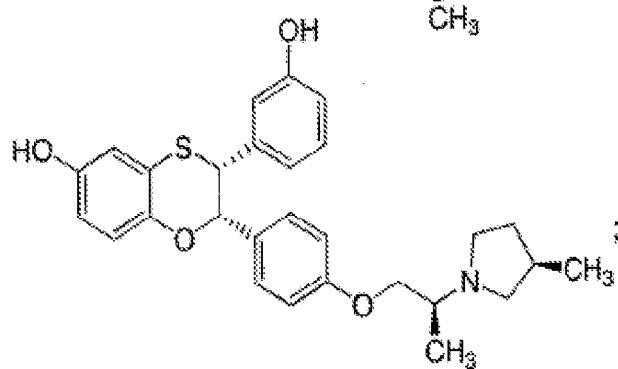
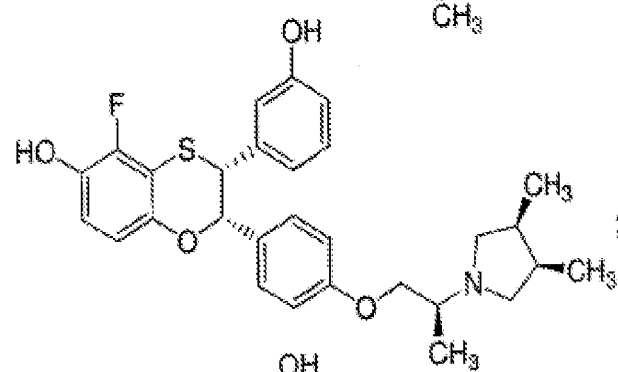
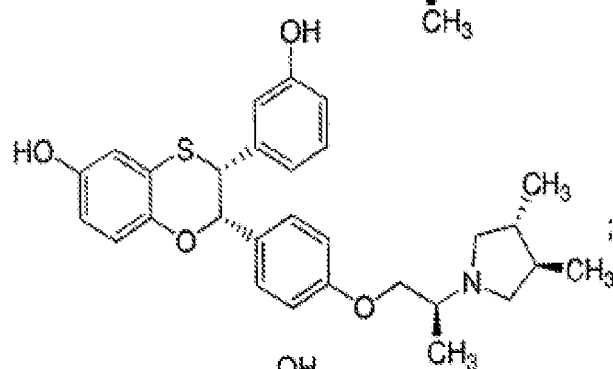
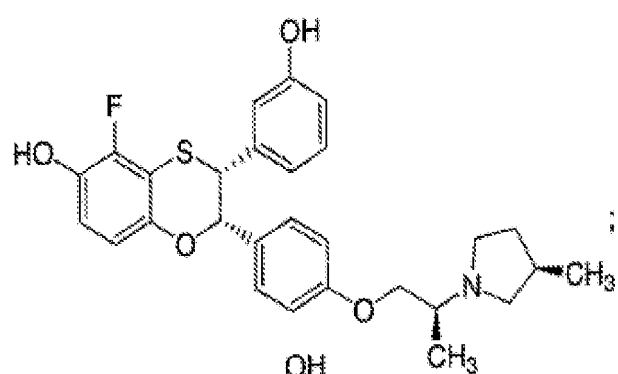
o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) ou CH_2F ;

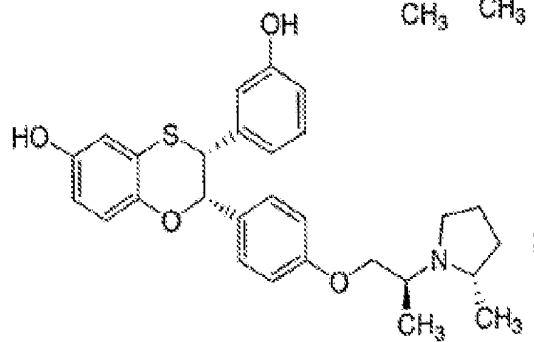
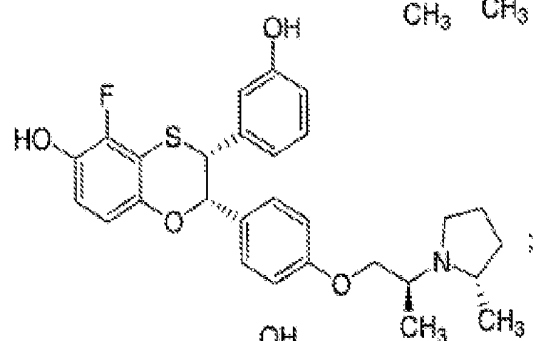
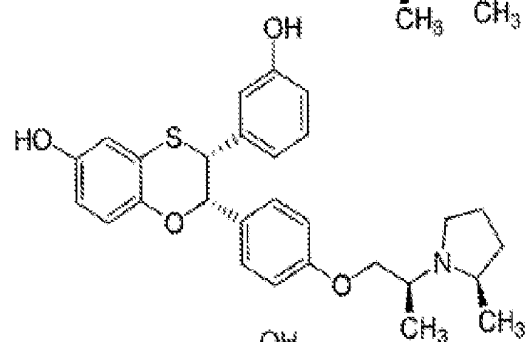
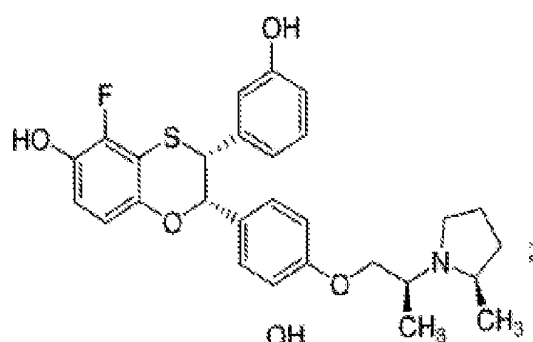
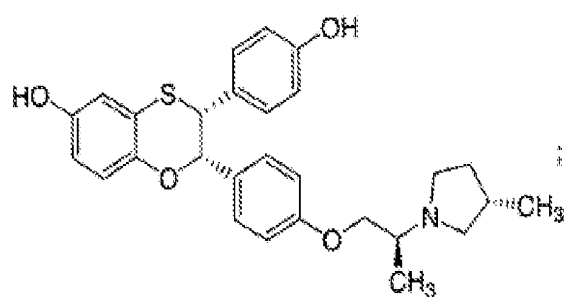
o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) ou CH_2F ;

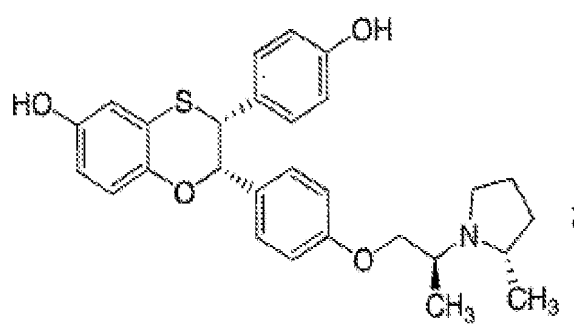
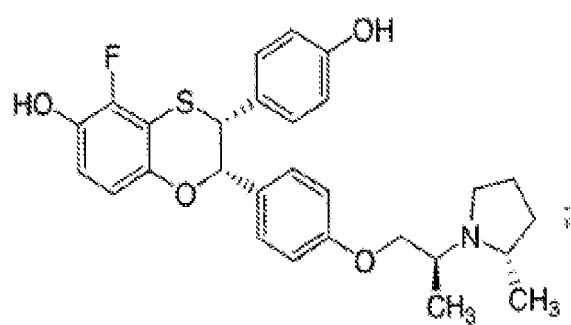
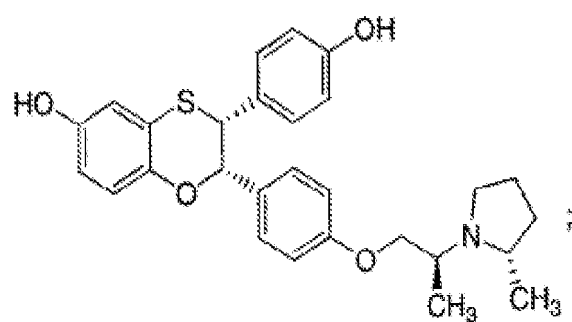
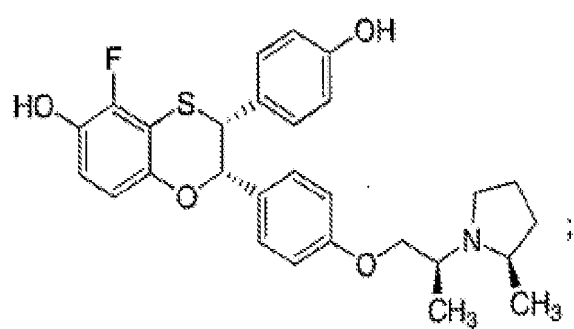
ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

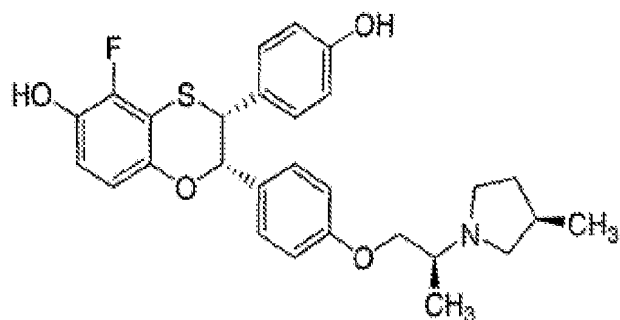
Chemical structures 1a, 1b, 1c, and 1d are shown. Structure 1a is 2,3-bis(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenoxy)-6-hydroxy-4H-thioxan-4-one. Structure 1b is 2,3-bis(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenoxy)-6-hydroxy-4H-thioxan-4-one. Structure 1c is 2,3-bis(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenoxy)-6-fluoro-4H-thioxan-4-one. Structure 1d is 2,3-bis(4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenoxy)-6-fluoro-4H-thioxan-4-one.





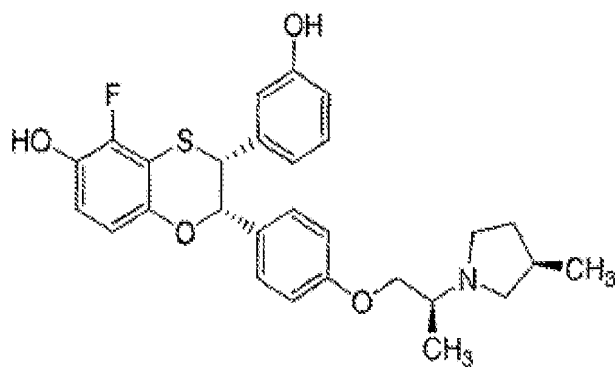






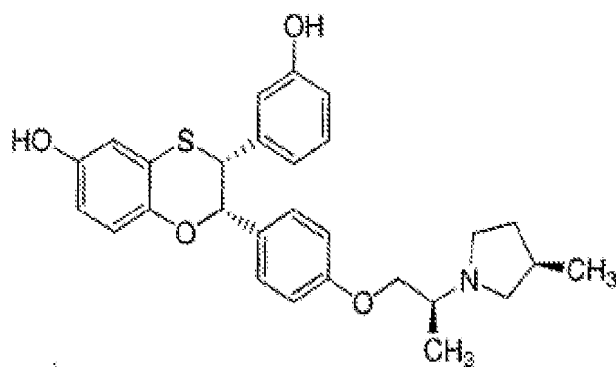
ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, o qual é



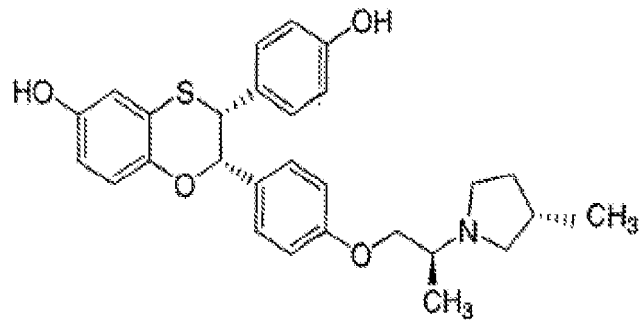
ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5, o qual é



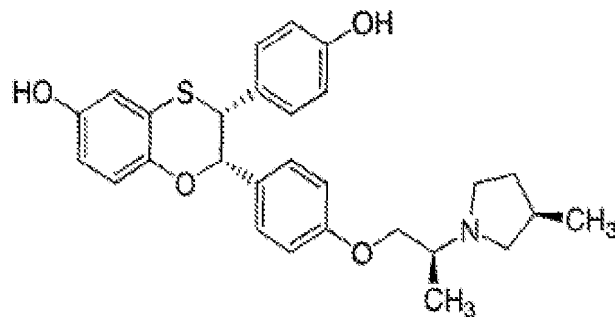
ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

8. Composto de acordo com a reivindicação 5, o qual é



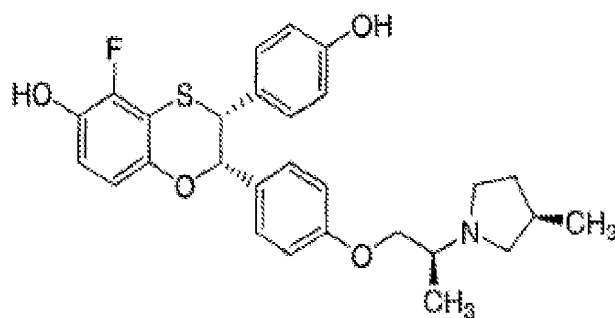
ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 5, o qual é



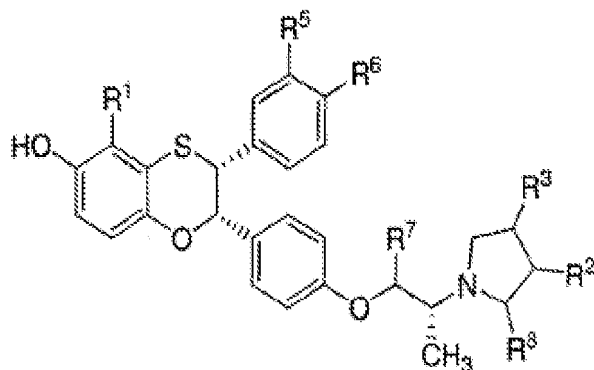
ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

10. Composto de acordo com a reivindicação 5, o qual é



ou um seu sal, estereoisômero ou forma quiral farmacologicamente aceitável.

11. Composto de acordo com a reivindicação 2 que satisfaz a fórmula estrutural:



em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou halo;

o símbolo R^2 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^3 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3), CH_2F , CHF_2 ou CF_3 ;

o símbolo R^5 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

o símbolo R^6 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou hidroxilo;

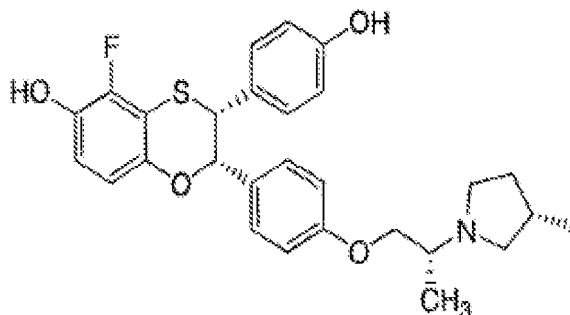
o símbolo R^7 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

o símbolo R^8 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio, alquilo (C_1-C_3) ou CH_2F ;

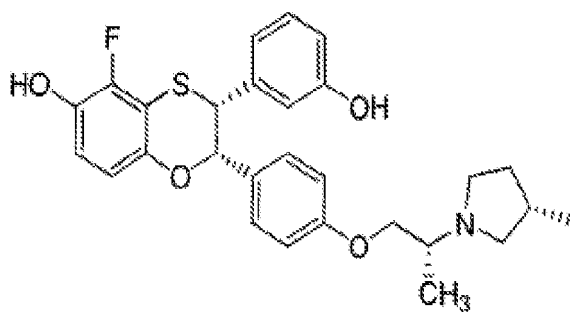
ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que o símbolo R^1 representa um grupo seleccionado entre hidrogénio ou flúor, ou um seu sal, estereoisómero ou forma quiral farmacêuticamente aceitável.

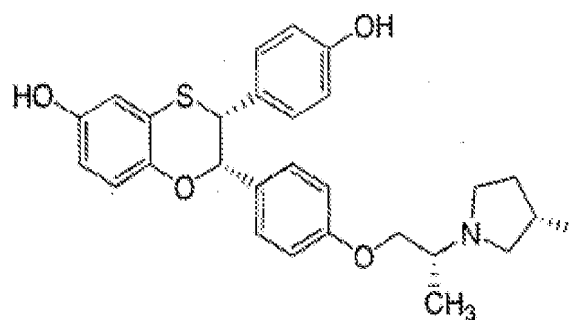
13. Composto de acordo com a reivindicação 12 seleccionado entre:



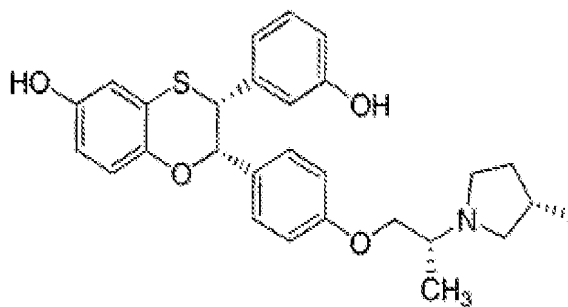
(2*S*,3*R*)-5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-((2*R*)-2-[(3*S*)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2*S*,3*R*)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-((2*R*)-2-[(3*S*)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2*S*,3*R*)-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-((2*R*)-2-[(3*S*)-3-metil-pirrolidin-1-il]-propil)-oxi)-fenil]-2,3-di-hidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



14. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de uma doença num mamífero seleccionada entre: perda óssea, fracturas ósseas, osteoporose, osteoporose induzida por glucocorticóides, doença de Paget, aumento anormal do *turnover* ósseo, doença periodontal, perda de dentes, artrite reumatóide, osteoartrite, osteólise periprotésica, osteogénese imperfeita, doença óssea metastática, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, degeneração de cartilagens, endometriose, doença fibróide uterina, cancro da mama, cancro do útero, cancro da próstata, afrontamentos, doença cardiovascular, deficiência da função cognitiva, perturbações cerebrais degenerativas, restenose, ginecomastia, proliferação das células do músculo liso vascular, obesidade, incontinência ou cancro dependente de estrogénio.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a doença é osteoporose, doença óssea metastática ou um cancro dependente de estrogénio.

17. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um outro agente seleccionado entre: um bisfosfonato orgânico; um inibidor de catepsina K; um estrogénio; um modulador do receptor de estrogénio; um modulador do receptor de androgénio; um inibidor da ATPase (bomba de protões) dos osteoclastos; um inibidor de HMG-CoA-reductase; um antagonista do receptor de integrina; um agente anabólico derivado dos osteoblastos; calcitonina; vitamina D; um análogo sintético da vitamina D; um inibidor da recaptção selectiva de serotonina ou um inibidor de aromatase, ou um seu sal ou mistura farmacêuticamente aceitável.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17 utilizável para o tratamento de osteoporose, perda óssea ou doença óssea metastática.

19. Utilização, para a preparação de um medicamento para a redução do colesterol num mamífero, de um composto de acordo com a reivindicação 1 e de um outro agente seleccionado entre: um bisfosfonato orgânico; um inibidor de catepsina K; um estrogénio; um modulador do receptor de estrogénio; um modulador do receptor de androgénio; um inibidor da ATPase (bomba de protões) dos osteoclastos; um inibidor de HMG-CoA-reductase; um antagonista do receptor de integrina; um agente anabólico derivados dos osteoblastos; calcitonina; vitamina D; um análogo sintético

da vitamina D; um inibidor da recaptação selectiva de serotonina ou um inibidor da proteína de transferência do éster de colesterol, ou um seu sal ou mistura farmacêuticamente aceitável.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 15 em que a doença é o cancro da mama resistente a tamoxifeno.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a doença é o cancro da mama metastático.

Lisboa, 05/11/2010