

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

(21) **PI0620520-8 A2**

(22) Data de Depósito: 28/11/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 233/65
A61K 31/165

(54) Título: AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES

(30) Prioridade Unionista: 28/11/2005 US 60/739,898

(73) Titular(es): GTX, INC.

(72) Inventor(es): Christina Barrett, Duane D. Miller, James T. Dalton, Michael L. Mohler, Ramesh Narayanan, Seoung-Soo Hong, Yali He, Zhongzhi Wu

(74) Procurador(es): Pinheiro Neto - Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2006045451 de
28/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/062230de
31/05/2007

(57) Resumo: AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES. A presente invenção se relaciona a uma nova classe de moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSREs). Os compostos de MSRE são aplicáveis para uso no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças e condições incluindo prevenção e tratamento de cânceres tais como de próstata e câncer de mama, osteoporose, doenças relacionadas aos hormônios, flashes quentes ou sintomas vaso-motores, doenças neurológicas, doenças cardíaco-vasculares e obesidade.

"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"

A presente invenção se relaciona a uma nova classe de agentes ligantes de receptores nucleares (ALRNs). As combinações de ALRN são aplicáveis para uso no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças e condições incluindo, *inter alia*, prevenção e tratamento de doenças relacionadas aos hormônios, cânceres, inflamação, osteoporose, doenças vasculares periféricas, doenças neurológicas, doenças oculares, doenças cardíaco-vasculares e obesidade.

Antecedentes da Invenção

A superfamília de receptores de hormônios nucleares de fatores de transcrição de ligantes ativados está presente em vários tecidos, e é responsável para uma multiplicidade de efeitos nestes tecidos.

A superfamília de receptores nucleares (RN) compreende aproximadamente 48 proteínas diferentes, acreditando-se que a maioria delas funciona como fatores de transcrição de ligantes ativados, exercendo respostas biológicas extensamente diferentes regulando a expressão dos genes. Membros desta família incluem receptores para moléculas endógenas pequenas, lipofílicas, tais como hormônios esteróides, retinóides, vitamina D e hormônio da tiróide.

A superfamília de receptores nucleares (RN) inclui a subfamília de receptores nucleares esteróides, tal como o receptor de mineralocorticóide (RM) (ou receptor de aldosterona), os receptores de estrogênio (RE), RE alfa e RE beta, o receptor de androgênio (RA), os receptores de progesterona (RP), receptores de glucocorticóide (RG) e outros. Também com relação próxima na estrutura são os receptores relacionados a estrogênio (RREs) RRE-alfa, RRE-beta e RRE-gama. Os receptores de esteróides nucleares executam funções importantes no corpo, algumas dos quais estando relacionadas à homeostase transcripcional de eletrólitos e equilíbrio de água, crescimento, desenvolvimento e cura de ferimentos, fertilidade, respostas ao *stress*, função imunológica, e funcionamento cognitivo. Os efeitos podem ser mediados por eventos citosólicos ou nucleares. Adequadamente, os compostos que modulam (isto é, antagonizam, agonizam, antagonizam parcialmente,

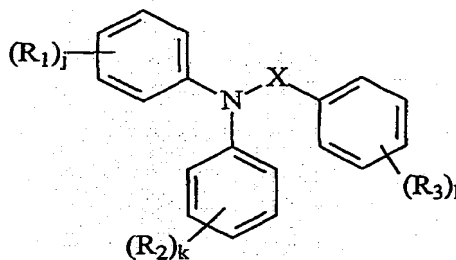
agonizam parcialmente) a atividade de receptores de esteróides nucleares são agentes farmacêuticos importantes que têm utilidade específica em vários métodos, bem como para o tratamento e prevenção de uma extensiva gama de doenças e doenças moduladas pela atividade de receptores de esteróides nucleares.

Os membros da subfamília de receptores de esteróides nucleares exibem homologia significativa uns aos outros e possuem DNA e domínios de ligação de ligantes relativamente próximos.

Dada a semelhança próxima em domínios de ligação de ligantes dos receptores de esteróides nucleares, não é surpreendente que muitas moléculas sintéticas e ocorrendo naturalmente possuam a habilidade de modular a atividade de mais de um receptor de esteróide nuclear.

Sumário da Presente Invenção

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um agente ligante de receptor nuclear (ALRN), o qual em uma forma de incorporação é um composto modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula I:



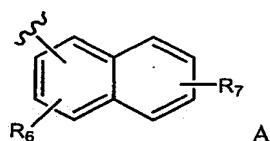
(I)

em que

X é CO , CS , $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO , ou SO_2 ;

R_1 , R_2 e R_3 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, $COOH$, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida,

OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₃, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído de 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R₁, R₂ ou R₃ junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R₆ e R₇ são independentemente R₁, R₂ ou R₃;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

R₄ e R₅ são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂ ou ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂ ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

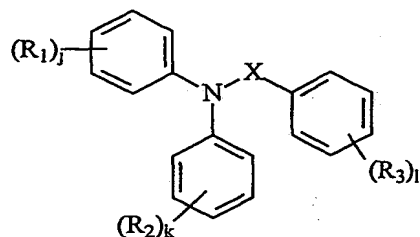
Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R₂ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, então R₁ ou R₃ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R₃ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando l é um, então R₁ ou R₂ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou

sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula I:



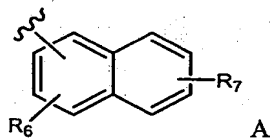
(I)

5 em que

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO, ou SO₂;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, 10 OCH₂CH₂NR₄R₅, Z(CH₂)_qQ, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente 15 aromático;

ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R6 ou R7 são independentemente R1, R2 ou 20 R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquênica, CN, NO₂, ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, 25 um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquênica com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

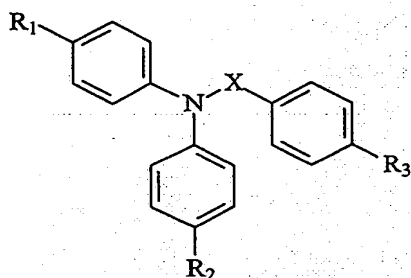
Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

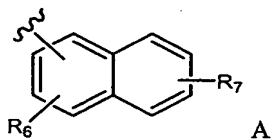
Em uma forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua
10 pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula II:



(II)

X é CO, CS, (CH₂)_q, alquila ramificada, alquila
15 ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, C(O)(CH₂)_q, SO, ou SO₂;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂,
20 sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o
25 grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila,
5 halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

10 Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

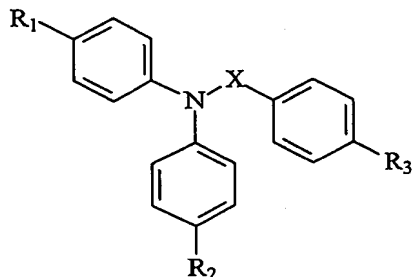
q é 1-5;

15 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e

se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, e R2 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando k é 1, então R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

20 se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, e R3 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é um, então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

25 Em uma forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura de fórmula II:



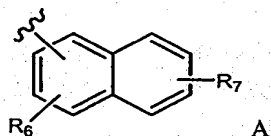
(II)

30

em que

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO, ou SO₂;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R6 ou R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

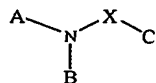
R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

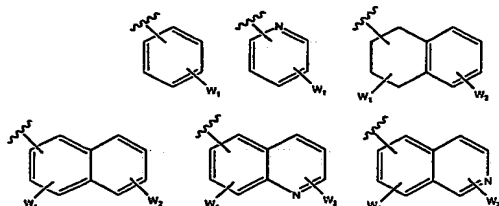
Em outra forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura de fórmula III:



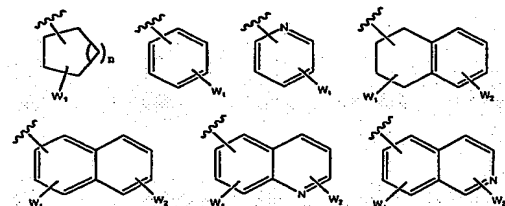
(III)

em que

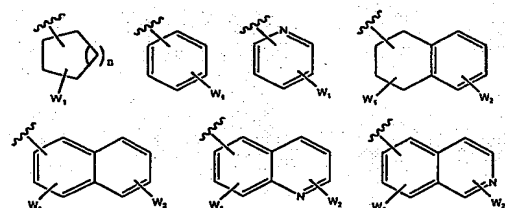
A é um anel selecionado de



B é um anel selecionado de



C é um anel selecionado de



X é CO, CS, $(\text{CH}_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

5 W1 e W2 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $\text{N}(\text{R})_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -
 10 heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila,
 15 halogênio, alquênica, CN, NO_2 , ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila

com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou

5 SO₂NHR;

q é 1-5;

n é 0-5;

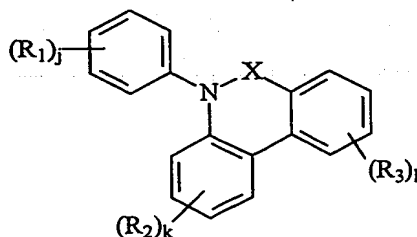
Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos;

10 A, B e C não podem ser simultaneamente um anel de benzeno; e

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e C é substituído com OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo, então A ou B não é substituído
15 com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e B é substituído com OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo, então A ou C não é substituído
20 com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal
25 farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula IV:

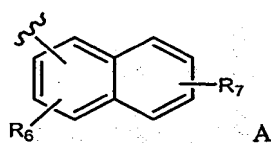


(IV)

em que

X é CO, CS, (CH₂)_q, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, C(O)(CH₂), SO, ou SO₂;
30

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

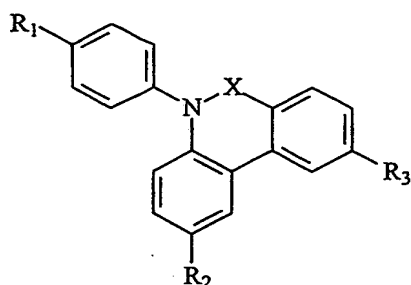
Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

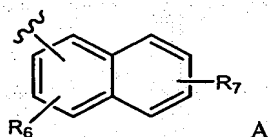
Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula V:



(V)

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, grupo hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;
R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, CN, NO_2 , alquenila ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila,
um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou ;

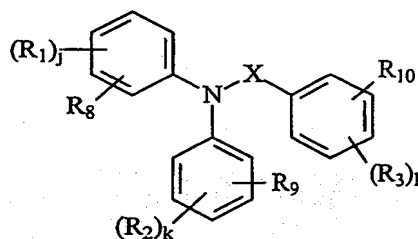
Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou

SO_2NHR ;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

Em uma forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua
 5 pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VI:

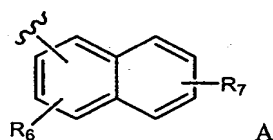


(VI)

em que

10 X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2, R3, R8, R9 e R10 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-
 15 alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente
 20 aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

5 Z é O, NH, CH₂, ou  ;
Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-4;

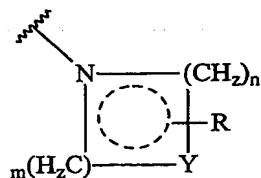
q é 1-5;

10 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R2 é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, e R9 é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

15 se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R3 é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando l é um, e o R10 é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

25 Em outra forma de incorporação, o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura de fórmula B:



B

em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

30 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

se B for arila, então z é 1; e se B for cicloalquila, então z é 2;

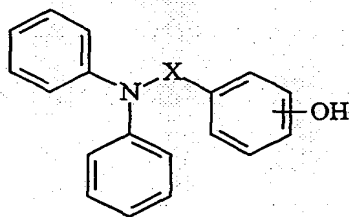
m é 0-4;

n é 0-4;

5 onde m e n não podem ambos ser zero.

Em uma forma de incorporação B é piperidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é pirrolidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é morfolina substituída ou não-substituída; em
10 outra forma de incorporação B é piperazina substituída ou não-substituída.

Em uma forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal
15 farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VII:

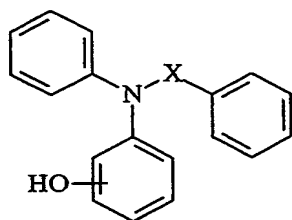


(VII)

em que X é CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila,
20 $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

ou X é CO, e OH é meta ou orto.

Em outra forma de incorporação esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal
25 farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VIII:

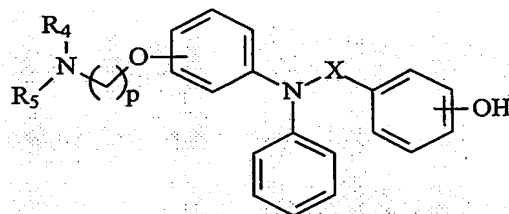


(VIII)

em que X é CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

ou X é CO, e OH é meta ou orto.

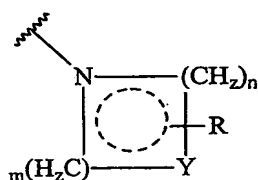
5 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação
10' relacionada, representado pela estrutura da fórmula IX:



(IX)

em que X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

15 R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros, ou R4 e R5 formam junto com o átomo de nitrogênio um anel heterocíclico de 3-7 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da
20 fórmula B:



B

em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;
se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

z é 2;

m é 0-4;

5

n é 0-4;

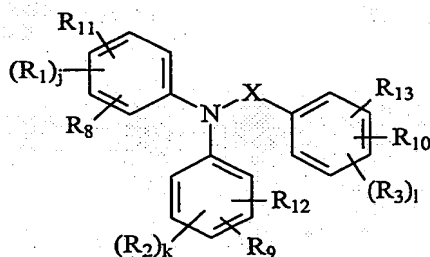
onde m e n não podem ambos ser zero;

q é 1-5;

p é 1-4;

10 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂ ou OH.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal
15 farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula X:



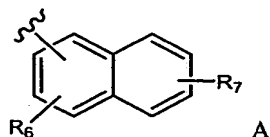
(X)

em que

20 X é CO, CS, (CH₂)_q, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, C(O)(CH₂)_q, SO, ou SO₂;

R1, R2, R3, R8, R9, R10, R11], R12 e R13 são independentemente hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃,
25 NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de

benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:

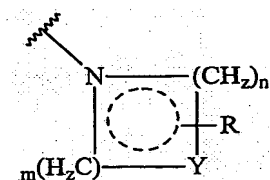


em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

5 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, CN, NO₂, alquenila ou OH;

10 R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros; ou R4 e R5 formam junto com o átomo de nitrogênio um anel heterocíclico de 3-7 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da fórmula B:



B

15 em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN; se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

20 onde m e n não podem ambos ser zero;

q é 1-5;

p é 1-4;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂ ou OH;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou

SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-3;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos;

5 e

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)$, e R2 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando k é 1, e R9 e R12 são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então

10

R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

15

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)$, e R3 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é um, e R10 e R13 são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

20

Em uma forma de incorporação esta invenção provê um método para reduzir os níveis de lipídio circulantes em um indivíduo masculino com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um composto agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

25

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar artero-esclerose e suas doenças associadas incluindo doenças cardíaco-vasculares, doenças cérebro-vasculares, doenças vasculares periféricas, e doenças vasculares intestinais em um indivíduo com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), incluindo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um composto agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

35

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar isquemia no tecido de um indivíduo com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), incluindo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um composto agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação esta invenção provê um método para (i) tratar e prevenir osteoporose; (ii) tratar, enquanto prevenir ou reduzir o risco de mortalidade de doenças cardíaco-vasculares em um indivíduo; (iii) melhorar um perfil de lipídios; (iv) reduzir a incidência de, inibir, suprimir, ou tratar osteoporose induzida por privação de androgênio, fraturas dos ossos e/ou perda de densidade mineral dos ossos (DMO) em homens tendo câncer de próstata; (v) melhorar sintomas e/ou complicações clínicas associadas com a menopausa em um indivíduo feminino; (vi) tratar, prevenir ou reduzir a severidade da doença de Alzheimer; (vii) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* ("ondas") de calor, ginecomastia, e/ou perda de cabelo em um macho; (viii) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um indivíduo com câncer de próstata; (ix) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir a quantidade de precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata; (x) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama em um indivíduo; (xi) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de cólon em um indivíduo; (xii) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de desenvolvimento de leucemia em um indivíduo; (xiii) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de bexiga em um indivíduo; (xiv) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo; (xv) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de doenças neurológicas em um indivíduo; (xvi) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de doenças oculares; (xvii) reduzir o perfil de lipídios de um indivíduo masculino com câncer de próstata tendo sofrido TPA; (xviii) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco

de artero-esclerose de um indivíduo masculino com câncer de próstata tendo sofrido TPA; (xix) tratar, suprimir, inibir, ou reduzir o risco de isquemia de um indivíduo masculino com câncer de próstata tendo sofrido TPA, usando os agentes ligantes de receptores nucleares (ALRNs) da invenção, que em uma forma de incorporação são compostos MSRE.

Breve Descrição dos Desenhos

A matéria concernente à invenção está particularmente realçada e distintamente reivindicada na porção final da especificação. A invenção, porém, tanto em relação à sua organização como seu método de operação, seus objetivos, características, e vantagens, pode ser melhor entendida através de referência à descrição detalhada a seguir quando lida junto com os desenhos acompanhantes, nos quais:

A fig. 1 mostra efeitos dos compostos indicados na trans-ativação de RE- α . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de soro bovino fetal desprovido de carvão (SBFdc) em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 μ g de ERE-LUC, 0,02 μ g de CMV-LUC (Renila) e 25 ng de RE- α por lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume e Renila.

A fig. 2 exhibe o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RE- β . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 μ g de ERE-LUC, 0,02 μ g de CMV-LUC (Renila) e 50 ng de RE- β através de lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume e Renila.

A fig. 3 ilustra o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RA. As células de COS colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com

0,25 µg de SER-LUC, 0,02 µg de CMV-LUC (Renila) e 12,5 ng de RA através de lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume e Renila.

A fig. 4 mostra que o composto 4a funciona como um agonista parcial da ação de RE em células MCF-7. As células MCF-7 foram colocadas em placa em 500.000 células por recipiente de uma placa com 6 recipientes. As células foram privadas de soro durante 3 dias e então foram tratadas ou não tratadas conforme indicado na figura durante 16 hr. O RNA foi isolado e os níveis de mensagem de pS2 (gene codificador das peptidas de trefoil) foram medidos e normalizados para RNA ribossomal 18S através de reação em cadeia de polimerase em tempo real (RCPtr).

A fig. 5 exhibe o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RE- α . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 µg ERE-LUC, 0,02 µg de CMV-LUC (Renila) e 5 ng de RE- α através de lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume e Renila.

A fig. 6 ilustra o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RE- β . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 µg de ERE-LUC, 0,02 µg de CMV-LUC (Renila) e 50 ng de RE- β por lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume e Renila.

A fig. 7 mostra o efeito dos compostos indicados nos osteoclastos multinucleados positivos de FART. Células de medula óssea de fêmur de rato foram cultivadas em Alfa MEM + 10% de SBFdc sem fenol vermelho na presença ou ausência de 30 ng/ml de RANKL e 10 ng/ml de GMCSF. As células foram tratadas durante 12

dias e foram tingidas para atividade de fosfatase ácida resistente a tartarato (FART) e os osteoclastos multinucleados foram contados.

5 A fig. 8 exibe algumas formas de incorporação desta invenção incluindo inibição de crescimento de células de câncer de próstata independente de androgênio através dos compostos desta invenção. Células PC-3 foram colocadas em placa em RPMI + 10% de SBFdc em 6.000 células por recipiente de uma placa de 96 recipientes. O meio foi modificado para RPMI + 1% de SBFdc
10 sem fenol vermelho e então tratado por 72 hr com concentrações crescentes de MSREs.

A fig. 9 ilustra o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RE- α . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc por recipiente de
15 placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 μ g de ERE-LUC, 0,02 μ g de CMV-LUC (Renila) e 25 ng de RE- α através de lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e analisadas para luciferase de vaga-lume
20 e Renila.

A figo 10 mostra o efeito dos compostos indicados na trans-ativação de RE- β . COS ou 293 células colocadas em uma placa em DME + 10% de SBFdc em 90.000 células por recipiente de placas com 24 recipientes foram transfectadas com 0,25 μ g de ERE-
25 LUC, 0,02 μ g de CMV-LUC (Renila) e 50 ng de RE- β por lipofectamina. Vinte e quatro horas depois da transfecção, as células foram tratadas conforme indicado na figura, coletadas 48 hr depois da transfecção e foi analisado para luciferase de vaga-lume e Renila.

30 A fig. 11 exibe a atividade agonística dos compostos indicados em células MCF-7. As células MCF-7 foram colocadas em placa em 500.000 células por recipiente em uma placa com 6 recipientes. As células foram privadas de alimento durante 3 dias e então tratadas ou não tratadas conforme indicado na figura
35 por 16 hr. O RNA foi isolado e os níveis de mensagem de gene pS2 foram medidos e normalizados a RNA ribossomal 18S através de RCPtr, em tempo real.

A figo 12 ilustra a atividade estrogênica do composto 3d, comparado a toremifeno (Tor) e estradiol (E2), conforme medido pelo aumento de peso (mg) de tecido uterino *in vivo*.

5 A figo 13 mostra a atividade estrogênica dos compostos 4a e 4h, comparado a toremifeno (Tor) e estradiol (E2), conforme medido pelo aumento de peso (mg) de tecido uterino *in vivo*.

10 A figo 14 exhibe os efeitos dos compostos indicados em osteoclastos multinucleados positivos de FART.

A figo 15 descreve os níveis de lipídio circulantes de pacientes de câncer de próstata sujeitos a TPA, depois do tratamento com toremifeno.

Descrição Detalhada da Presente Invenção

15 A presente invenção provê, em algumas formas de incorporação, novos ALRNs, que em algumas formas de incorporação são compostos MSRE, e composições compreendendo os mesmos.

Esta invenção provê, em algumas formas de incorporação, ALRNs que em uma forma de incorporação são MSREs. Em
20 uma forma de incorporação, a frase "Modulador Seletivo Receptor de Estrogênio" ou "MSRE" se refere a um composto que afeta a atividade de receptores de estrogênio. Em uma forma de incorporação, um MSRE exhibe atividade como um agonista, ou, em outra forma de incorporação, como um antagonista, ou em outra
25 forma de incorporação, como um agonista parcial, ou em outra forma de incorporação, como antagonista parcial do receptor de estrogênio. Em uma forma de incorporação, o MSRE exerce seus efeitos no receptor de estrogênio (por exemplo, RE α , RE β ou RRE) de uma maneira dependente do tecido. Em algumas formas de
30 incorporação, os MSREs desta invenção podem agir como agonistas de receptores de estrogênio em alguns tecidos (por exemplo, dos ossos, cérebro, e/ou coração) e como antagonistas em outros tipos de tecido, por exemplo na mama e/ou do revestimento uterino.

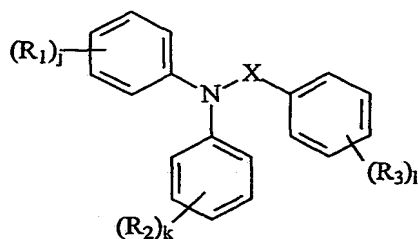
Em uma forma de incorporação, um MSRE desta
35 invenção terá um IC50 ou EC50 com respeito ao RE α e/ou RE β de até aproximadamente 10 μ M conforme determinado usando ensaios de trans-ativação de RE α e/ou RE β , conforme conhecido no estado da

arte, ou, em outras formas de incorporação, conforme aqui descrito (Exemplo 1, 2). Em algumas formas de incorporação, os MSREs exibem valores de IC50 ou EC50 (como agonistas ou antagonistas) de não mais que aproximadamente 5 μM . Foi descoberto que compostos representativos da presente invenção exibem atividade agonista ou antagonista com respeito ao receptor de estrogênio. Os compostos da presente invenção exibem, em algumas formas de incorporação, IC50 ou EC50 antagonista ou agonista com respeito a RE α e/ou RE β de não mais que aproximadamente 5 μM , ou em algumas formas de incorporação, não mais que aproximadamente 500 nM, ou em outras formas de incorporação, não mais que aproximadamente 1 nM, conforme medido em ensaios de trans-ativação de RE α e/ou RE β . O termo "IC50" se refere, em algumas formas de incorporação, a uma concentração do MSRE que reduz a atividade de um alvo (por exemplo, RE α ou RE β) a um nível que é metade do máximo. O termo "EC50" se refere, em algumas formas de incorporação, a uma concentração do MSRE que produz um efeito que é metade do máximo.

Em algumas formas de incorporação desta invenção, os compostos desta invenção são caracterizados por uma estrutura compreendendo um grupo fenila acrescentado a agonistas bisfenólicos, formando assim os agentes trifenila. Em algumas formas de incorporação, os grupos trifenila são rigidamente seguros por um ligação de amida. Além do meio de trifenila, em algumas formas de incorporação, os MSREs podem ser caracterizados por uma estrutura que inclui uma cadeia lateral básica (amina terciária), a qual em algumas formas de incorporação, está presente como uma cadeia lateral de etanolamina N-substituída anexada a um ou dois grupos de éter fenólico.

MSREs:

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula I:



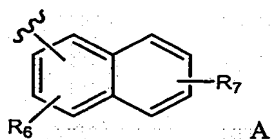
(I)

em que

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, (C)O(CH₂)_q, SO, ou SO₂;

5 R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-
 10 heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido
 15 representado pela estrutura A:



em que R6 ou R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila,
 20 halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

25 Z é O, NH, CH₂, ou ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

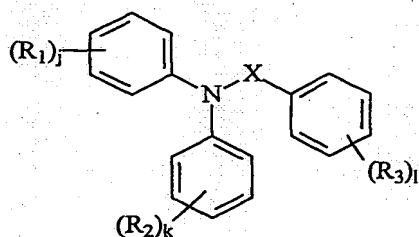
q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e

5 se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, e R2 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando k é 1, então R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

10 se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, e R3 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é um, então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, 15 metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula I:

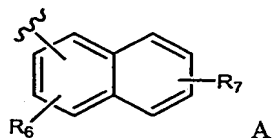


(I)

em que

20 X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO_3 ou SO_2 ;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, $COOH$, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 25 sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z(CH_2)_qQ$, $Z-Alq-NR_4R_5$, $Z-Alq$ -heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido 30 representado pela estrutura A:



em que R6 ou R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

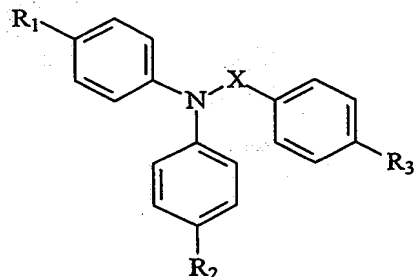
Z é O, NH, CH₂, ou ,
Q é SO₃H₃, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

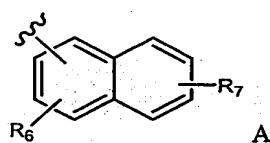
Em outra forma de incorporação esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula II:



(II)

X é CO, CS, (CH₂)_q, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, C(O)(CH₂)_q, SO, ou SO₂;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;
Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

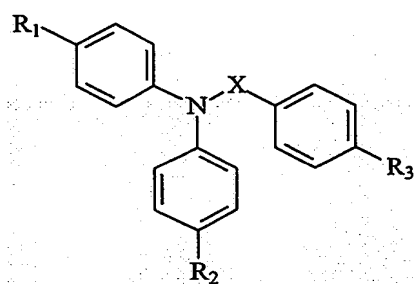
q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R2 é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, então R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂)_q, e R3 é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando l é um, então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

Em outra forma de incorporação, de acordo com este aspecto da invenção, X é CO e R1, R2 e R3 são OH, ou em outra forma de incorporação X é CO e R1 é sal de HCl OCH₂CH₂-piperidina, R2 é H e R3 é OH.

5 Em outra forma de incorporação esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela
10 estrutura da fórmula II:

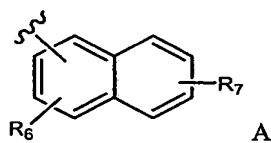


(II)

em que

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO, ou SO₂;

15 R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico
20 substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

25 R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquênila, CN , NO_2 , ou OH ;

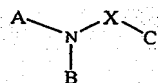
R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila,
 5 um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquênila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou
 10 SO_2NHR ;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

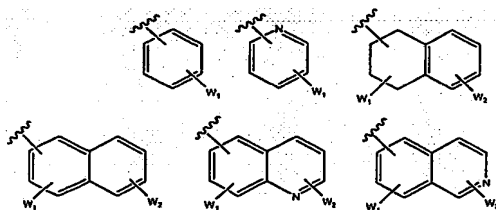
Em outra forma de incorporação a presente invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo,
 15 isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula III:



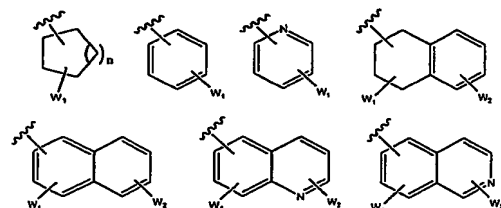
(III)

em que

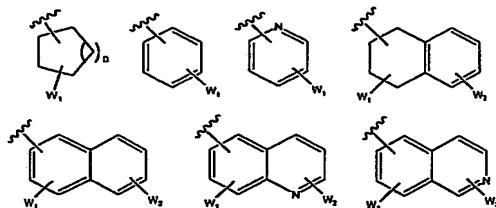
20 A é um anel selecionado de



B é um anel selecionado de



C é um anel selecionado de



X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

W1 e W2 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquênila, CN, NO_2 , ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquênila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou ;

Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

q é 1-5;

n é 0-5;

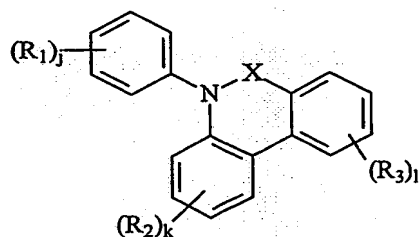
Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos;

A, B e C não podem ser simultaneamente um anel de benzeno; e

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e C é substituído com $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então A ou B não é substituído com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e B é substituído com $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então A ou C não é substituído com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um ALRN que em uma forma de incorporação é um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula IV:

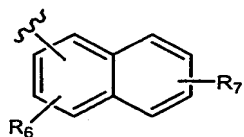


(IV)

em que

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



A

em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila,
5 um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

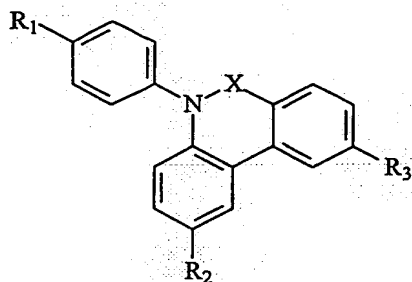
Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou
10 SO_2NHR ;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

15 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela
20 estrutura da fórmula V:

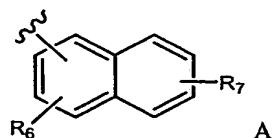


(V)

X é CO, CS, $(\text{CH}_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2 e R3 são independentemente, hidrogênio,
25 halogênio, aldeído, COOH , CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR , NHCOR , $\text{N}(\text{R})_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, grupo hidroxila protegida, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico
30 substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente

aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

5 R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, CN, NO₂, alquenila ou OH;

10 R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

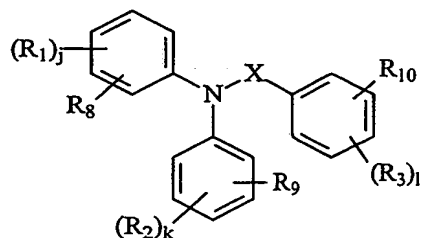
Z é O, NH, CH₂, ou ;

15 Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

20 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VI:

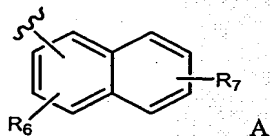


(VI)

25 em que

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2, R3, R8, R9 e R10 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 e R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

j, k, l são independentemente 1-4;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, e R2 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando k é 1, e R9 é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então R1 ou R3 não é

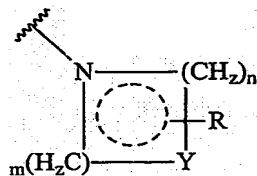
hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)_q$, e R3 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é um, e o R10 é

5 hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

10 Em uma forma de incorporação, o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura de fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

15 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

se B for arila, então z é 1; e se B for ciclo-alquila, então z é 2;

20 m é 0-4;

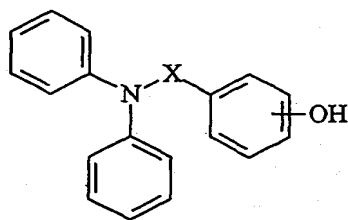
n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

Em uma forma de incorporação B é piperidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é 25 pirrolidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é morfolina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é piperazina substituída ou não-substituída.

30 Em uma forma de incorporação esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer

combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VII:

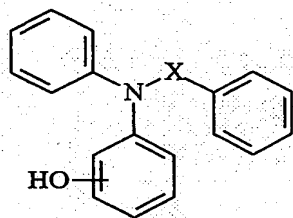


(VII)

em que X é CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

ou X é CO, e OH é meta ou orto.

Em outra forma de incorporação esta invenção provê um composto modulador seletivo receptor de estrogênio (MSRE) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VIII:

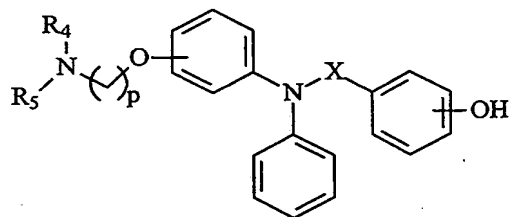


(VIII)

em que X é CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

ou X é CO, e OH é meta ou orto.

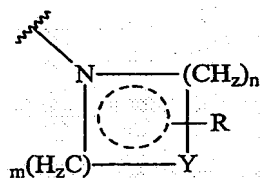
Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula IX:



(IX)

em que X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros, ou R4 e R5 formam junto com o átomo de nitrogênio um anel heterocíclico de 3-7 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero;

q é 1-5;

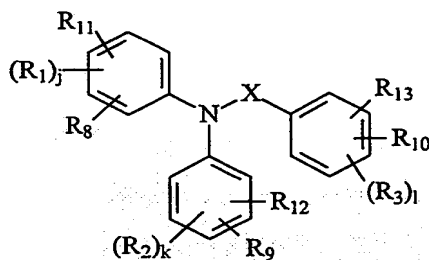
p é 1-4;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 ou OH.

Em uma forma de incorporação B é piperidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é pirrolidina substituída ou não-substituída; em outra forma de incorporação B é morfolina substituída ou não-substituída; em

outra forma de incorporação B é piperazina substituída ou não-substituída.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto MSRE ou sua pró-droga, análogo, isômero, 5 metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula X:

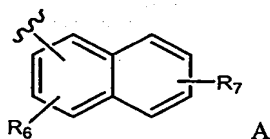


(X)

em que

10 X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

R1, R2, R3, R8, R9, R10, R11, R12 e R13 são independentemente hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, 15 $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um 20 anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R1, R2 ou R3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:

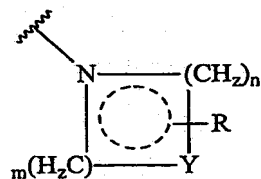


em que

R6 e R7 são independentemente R1, R2 ou R3;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, CN, NO_2 , alquenila ou OH;

R4 e R5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros; ou R4 e R5 formam
 5 junto com o átomo de nitrogênio um anel heterocíclico de 3-7 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;
 se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

10 z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero;

q é 1-5;

15

p é 1-4;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂ ou OH;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

20

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-3;

q é 1-5;

25

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos;
 e

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂), e R2 é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, e R9 e R12 são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo
 30 (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então

R1 ou R3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

se X é $(CH_2)_q$, CO ou $C(O)(CH_2)$, e R3 é
 5 $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é um, e R10 e R13 são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R1 ou R2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio,
 10 nitro ou amino.

Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N,N-bis-(4-metóxifenila)-benzamida (2a). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-metóxi-N,N-bis-(4-metóxifenila)-benzamida (2b). Em
 15 uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(3-metóxifenila)-benzamida (2c). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis-(4-metóxifenila)-benzamida (2d). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-Metóxi-
 20 N,N-difenila-benzamida (2e). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-metóxi-N,N-difenila-benzamida (2f). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-difenila-benzamida (2g). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-
 25 metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2h). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2i). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2j). Em uma forma de
 30 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2k). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-metóxifenila)-4-fluorobenzamida (2l). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N,N-difenila-
 35 sulfonamida (2m). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(4-fluorofenila)-benzamida (2n). Em uma forma de incorporação o

composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(1-naftila)-benzamida (2o). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-1-naftilamida (2p). Em uma

5 forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-cloro-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-benzamida (2q). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-benzamida (2r). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta

10 invenção é N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-2-naftilamida (2s). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-(benzilóxi)-N-[4-(benzilóxi)fenila]-N-(4-metóxifenila)benzamida (2t). Em uma forma de incorporação o

15 composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-[4-(benzilóxi)fenila]-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)benzamida (2u). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-[4-(benzilóxi)fenila]-N-bifenila-4-íla-4-metóxi-benzamida (2v). Em uma

forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2w). Em uma forma de

20 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2x). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-(3-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2y). Em uma forma de

incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N,N-difenilbenzamida (2z). Em outra forma de incorporação o composto

25 ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3a). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-hidróxi-N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3b). Em uma forma de incorporação o

30 composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(3-hidróxifenila)-benzamida (3c). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3d). Em outra forma de incorporação o

composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N,N-difenila-benzamida (3e). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou

35 MSRE desta invenção é 3-hidróxi-N,N-difenila-benzamida (3f). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção

é N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3g). Em outra forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(3-
 hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3h). Em outra forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-
 5 (4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3i). Em uma forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-
 (3-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3j). Em uma forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-
 hidróxifenila)-4-fluoro-benzamida (3k). Em uma forma de
 10 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-
 N,N-difenila-fenila-sulfonamida (3l). Em outra forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-
 (4-hidróxifenila)-N-(fluorofenila)-benzamida (3m). Em outra forma
 de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-
 15 bis(4-hidróxifenila)-1-naftilamida (3n). Em uma forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-
 (1-naftila)-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3o). Em uma forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N,N-
 bis(4-hidróxifenila)-benzamida (3p). Em uma forma de incorporação
 20 o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-Ciano-N,N-bis(4-
 hidróxifenila)-benzamida (3q). Em outra forma de incorporação o
 composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-
 naftilamida (3r). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou
 MSRE desta invenção é 4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-
 25 fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3s). Em outra forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-cloro-N-
 [4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida
 (3t). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta
 invenção é N-bifenila-4-ila-N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-benzamida
 30 (3u). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta
 invenção é N-bifenila-4-ila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-
 benzamida (3v). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou
 MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-
 piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (3w). Em outra forma de
 35 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-hidróxi-N-
 (4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3x). Em uma forma de
 incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-bifenila-

4-íla-4-hidróxi-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (3y). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4a). Em outra forma de incorporação o composto

5 ALRN ou MSRE desta invenção é N-(fenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4b). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida hidroclicorida (4c). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-

10 difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida hidroclicorida (4d). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida hidroclicorida (4e). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-difenila-bis[4-(2-

15 piperidina-1-iletóxi)-fenila]-sulfonamida hidroclicorida (4f). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-fluorofenila)-N-[4-hidróxifenila]-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida (4g). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-[4-

20 (2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida hidroclicorida (4h). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-(2-piperidina-1-iletóxi)-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (4i). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-

25 fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4j). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4k). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-

30 metóxifenila)-benzamida (4l). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4m). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-

35 benzamida (4n). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-bifenila-4-íla-N-(4-hidróxifenila)-4-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4o). Em outra forma de

incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-metóxi-N-fenila-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (4p). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-3-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4q). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-fluorofenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-[4-(2-piperidina-1-ila-etóxi)]-benzamida di-hidroclorida (4r). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida di-hidroclorida (4s). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida di-hidroclorida (4t). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida di-hidroclorida (4u). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5a). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5b). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5c). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-metóxiplienyl)-benzamida (5d). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5e). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 2-(N-(4-metóxifenila)-4-metilfenilsulfonamido)etila 4-metilbenzenosulfonato (6a). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6b). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6c). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (5)-2-hidróxi-3-(4-metóxifenóxi)-N-(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6d). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6e). Em uma

forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (5)-2-hidróxi-3-(4-hidróxifenóxi)-N-(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6f). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6g). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 5-[4-metóxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7a). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 5-[4-hidróxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7b). Em uma forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 5-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7c). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é ácido ciclo-hexano-carboxílico bis(4-hidróxifenila)-amida (8b). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10a). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-metóxi-fenila)-benzamida (10b). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)bifenila-4-carboxamida (10c). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,4-dimetilbenzamida (10d). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (10e). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-fluoro-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10f). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-fluoro-3-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10g). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida (10i). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,3-dimetilbenzamida (10j). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-fluoro-4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10k). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-propilbenzamida (10l). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3,4-dihidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10m). Em outra forma

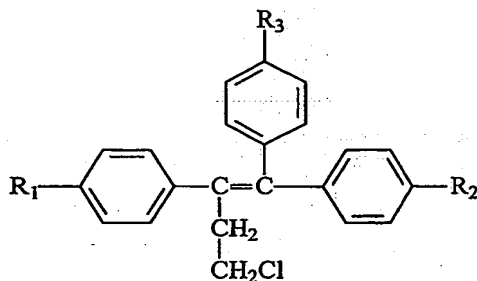
de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3-metilbenzamida (10n). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-4-propilbenzamida (10o). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-2,3-dimetil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida (10p). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,4-dimetilbenzamida (10q). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida (10r). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metilbenzamida (10s). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4,4'-(2,3-dimetil-benzilazanedííla)difenol (10t). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-formila-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10u). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-ciclohexila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida (10w). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-((4-fluorofenila)(4-hidróxibenzila)amino)fenol (10x). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-(2-(dimetilamino)etóxi)fenila)-N-(4-hidróxi-fenila)-benzamida (10y). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-Ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida (10z). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(pirrolidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11a). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-(trifluorometila)-benzamida (11b). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-4-(trifluorometila)-benzamida (11c). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-nitro-benzamida (11d). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (11e). Em outra forma de

incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-1-naftamida (11f). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-fluoro-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11g). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-4-nitro-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11h). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metóxi-1-naftamida (11i). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-2-naftamida (11j). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 2-hidróxi-N,N,2-tris(4-hidróxifenila)-propanamida (11k). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-((hidróxi-imino)metila)-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida (11l). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-2,4-dimetila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11m). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-3,5-dimetila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11n). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-((2,3-dimetilbenzila)(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)amino)fenol (11o). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-pentilbenzamida (11p). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-4-pentila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11q). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-terto-butila-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida (11r). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-teirto-butila-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11s). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é ácido 3-{4-[bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila}-acrílico (11t). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é ácido 3-{4-[bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila}-propiônico (11u). Em outra forma de

incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis-(4-hidróxi-fenila)-4-(3-hidróxi-propila)-benzamida (11v). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-4-(3-hidróxi-propila)-N-(4-metóxifenila)-

5 benzamida (11w). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 4-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-(trifluorometila)-benzamida (11x). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é 3-fluoro-N-(4-fluorofenila)-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida (11y). Em
10 outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-4-metila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11z). Em outra forma de incorporação o composto ALRN ou MSRE desta invenção é N,N-bis(4-hidróxifenila)-isonicotina-amida (11aa). Em outra forma de incorporação o
15 composto ALRN ou MSRE desta invenção é N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-isonicotinamida (11ab). Em outra forma de incorporação, esta invenção provê uma composição compreendendo um composto ALRN ou MSRE conforme aqui descrito, ou qualquer combinação relacionada.

20 Em outra forma de incorporação, o composto MSRE para uso nos métodos desta invenção pode ser representado pela estrutura da fórmula XI:



(XI)

em que R1 e R2, que podem ser iguais ou diferentes, é H ou OH, R3 é OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NR₄R₅, em que R4 e R5,
25 que podem ser os mesmos ou diferentes, são H, um grupo alquila com 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono ou formam junto com o nitrogênio um anel cíclico de 5-8 membros; e seu carreador farmacologicamente aceitável, diluentes, sais, ésteres, ou N-óxidos, e suas misturas.

Em outra forma de incorporação, o composto MSRE é toremifeno.

O termo "alquila" se refere, em uma forma de incorporação, a um hidrocarboneto alifático saturado, incluindo grupos alquila cíclicos, de cadeia ramificada, e de cadeia reta. Em uma forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-12 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-7 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-6 carbonos, Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-4 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila cíclica tem 3-8 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila cíclica tem 3-12 carbonos. Em outra forma de incorporação, a alquila ramificada é uma alquila substituída por cadeias laterais de alquila com 1 a 5 carbonos. Em outra forma de incorporação, a alquila ramificada é uma alquila substituída por cadeias laterais de halo-alquila com 1 a 5 carbonos. O grupo alquila pode ser não-substituído ou substituído por um halogênio, halo-alquila, hidroxila, alcóxi carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxila, tio e/ou tio-alquila.

Um grupo "alquenila" se refere, em outra forma de incorporação, a um hidrocarboneto não saturado, incluindo grupos cíclicos, cadeia reta e de cadeia ramificada tendo uma ou mais ligações duplas. O grupo alquenila pode ter uma ligação dupla, duas ligações duplas, três ligações duplas, etc. Em outra forma de incorporação, o grupo alquenila tem 2-12 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquenila tem 2-6 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquenila tem 2-4 carbonos. Exemplos de grupos alquenila são etenila, propenila, butenila, ciclo-hexenila, etc. O grupo alquenila pode ser não-substituído ou substituído por um halogênio, hidróxi, alcóxi carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxila, tio e/ou tio-alquila.

Um grupo "halo-alquila" se refere, em outra forma de incorporação, a um grupo alquila conforme definido acima, o qual é substituído por um ou mais átomos de halogênio, por exemplo por F, Cl, Br ou I.

Um grupo "arila" se refere, em outra forma de incorporação, a um grupo aromático tendo pelo menos um grupo aromático carbocíclico ou grupo aromático heterocíclico, que pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais grupos
5 selecionados de halogênio, halo-alquila, hidróxi, alcóxi carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxi ou tio ou tio-alquila. Exemplos não-limitantes de anéis de arila são fenila, naftila, piranila, pirrolila, pirazinila, pirimidinila, pirazolila,
10 piridinila, furanila, tiofenila, tiazolila, imidazolila, isoxazolila, e similares.

Um grupo "hidroxila" se refere, em outra forma de incorporação, a um OH grupo. É compreendido por uma pessoa qualificada na arte que quando R1, R2 ou R3 nos compostos da
15 presente invenção é OR, então R não é OH.

Em uma forma de incorporação, o termo "halo" se refere a um halogênio, tal como F, Cl, Br ou I.

Em outra forma de incorporação, o termo "fenol" se refere a um álcool (OH) derivado de benzeno.

20 Um grupo "heterociclo" se refere, em uma forma de incorporação, a uma estrutura de anel compreendendo além de átomos de carbono, enxofre, oxigênio, nitrogênio ou qualquer combinação relacionada, como parte do anel. Em outra forma de incorporação o heterociclo é um anel de 3-12 membros. Em outra forma de
25 incorporação o heterociclo é um anel de 6 membros. Em outra forma de incorporação o heterociclo é um anel de 5-7 membros. Em outra forma de incorporação o heterociclo é um anel de 4-8 membros. Em outra forma de incorporação, o grupo heterociclo pode ser não-substituído ou substituído por um halogênio, halo-alquila,
30 hidroxila, alcóxi, carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, ciano, nitro, CO₂H, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxila, tio e/ou tio-alquila. Em outra forma de incorporação, o anel de heterociclo pode ser fundido a outra ciclo-alquila não saturada ou saturada ou anel heterocíclico de 3-8 membros. Em outra forma de
35 incorporação, o anel heterocíclico é um anel saturado. Em outra forma de incorporação, o anel heterocíclico é um anel não saturado.

A referência à hidroxila protegida, em algumas formas de incorporação, inclui a forma de incorporação de um substituinte unido ao meio de oxigênio do anel de benzeno, em que o substituinte pode ser removido prontamente. Em algumas formas de incorporação, grupos protetores fenólicos podem compreender um:

5 éter de metila, éter de metóximetila (MOM), éter de benzoilóximetila (BOM), éter de metóxi-etóximetila (MEM), éter de 2-(trimetilsilila)etóximetila (SEM), éter de metiltiometila (MTM), éter de feniltiometila (FTM), éter de azidometila, éter de

10 cianometila, éter de 2,2-dicloro-1,1-difluoro-etila, éter de 2-cloro-etila, éter de 2-bromo-etila, éter de tetra-hidropiranila (THP), éter de 1-etóxi-etila (EE), éter de fenacila, éter de 4-bromofenacila, éter de ciclopropilmetila, éter de alila, éter de propargila, éter de isopropila, éter de ciclo-hexila, éter de f-

15 butila, éter de benzila, éter de 2,6-dimetilbenzila, éter de 4-metóxibenzila, éter de o-nitrobenzila, éter de 2,6-diclorobenzila, éter de 3,4-diclorobenzila, éter de 4-(dimetilamino)carbonilbenzila, éter de 4-metilsulfonilbenzila, éter de 4-antrilmetila, éter de 4-picolila, éter de heptafluoro-

20 p-tolila, éter de tetrafluoro-4-piridila, éter de trimetilsilila (TMS), éter de t-butildimetilsilila (TBDMS), éter de t-butildifenilsilila (TBDPS), éter de tri-isopropilsilila (TIPS), formato de arila, arilacetato, levulinato de arila, arilpivaloato, benzoato de arila, 9-fluorencarboxilato de arila, carbonato de

25 metila de arila, carbonato de 1-adamantila, carbonato de t-butila, carbonato de 4-metilsulfinilbenzila, carbonato de 2,4-dimetilpento-3-íla, carbonato de 2,2,2-tricloro-etila de arila, carbonato de benzila de arila, carbamato de arila, éster de dimetilfosfinila (Dmp-OAr), éster de dimetilfosfinotionila (Mpt-

30 OAr), éster de difenilfosfinotionila (Dpt-OAr), metanosulfonato de arila, toluenosulfonato de arila ou 2-formilbenzenosulfonato de arila.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto ALRN ou MSRE e/ou um análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico,

35 hidrato, N-óxido, pró-droga, éster, polimorfo, impureza ou cristal ou combinações relacionadas. Em uma forma de incorporação, esta

invenção provê um análogo do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um derivado do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um isômero do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um metabolito do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um sal farmaceuticamente aceitável do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um produto farmacêutico do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um hidrato do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um N-óxido do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê uma pró-droga do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um éster do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um polimorfo do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um cristal do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê uma impureza do composto ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê uma composição compreendendo um composto ALRN ou MSRE, como descrito aqui, ou, em outra forma de incorporação, uma combinação de um análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, éster, impureza ou cristal do composto ALRN ou MSRE da presente invenção.

Em uma forma de incorporação, o termo "isômero" inclui, mas não é limitado a, isômeros ópticos e análogos, isômeros estruturais e análogos, isômeros conformacionais e análogos, e similares.

Em uma forma de incorporação, o termo "isômero" tem o significado de englobar isômeros ópticos do composto ALRN ou MSRE. Será apreciado por aqueles qualificados na arte que os ALRNs ou MSREs da presente invenção contêm pelo menos um centro quiral. Adequadamente, os ALRNs ou MSREs usados nos métodos da presente invenção podem existir em, e serem isolados em, formas opticamente ativas ou racêmicas. Alguns compostos também podem exibir polimorfismo. Será entendido que a presente invenção engloba

qualquer forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica, ou estéreo-isomérica, ou suas misturas, e o uso delas para qualquer aplicação será considerado dentro do escopo desta invenção.

5 Em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são (S)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são (R)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são uma mistura dos isômeros (R) e (S). Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são uma mistura racêmica compreendendo uma quantidade igual de isômeros (R) e (S). Já é bem
10 conhecido, no estado da arte, como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, por resolução da forma racêmica através de técnicas de recristalização, por síntese de materiais iniciais opticamente ativos, através de síntese quiral, ou por separação cromatográfica usando uma fase quiral estacionária), e tais
15 métodos serão considerados como parte desta invenção. Em algumas formas de incorporação, a síntese de tais formas racêmicas pode ser realizada por métodos aqui descritos e exemplificados, ou por suas modificações apropriadas, como será entendido por aqueles qualificados na arte.

20 Em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são (E)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são (Z)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs são uma mistura dos isômeros (E) e (Z).

A invenção inclui "sais farmaceuticamente
25 aceitáveis" dos ALRNs ou MSREs desta invenção que podem ser produzidos, em uma forma de incorporação, usando um ALRN ou MSRE amino-substituído e ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, ácido cítrico e ácido clorídrico. Em uma forma de incorporação, o sal farmaceuticamente aceitável de um composto ALRN compreendendo
30 um anel de piperidina é um sal de HCl. Em outra forma de incorporação, o sal farmaceuticamente aceitável de um composto ALRN compreendendo um anel de pirrolidina é um sal de HCl. Em outra forma de incorporação, o sal farmaceuticamente aceitável de um composto ALRN compreendendo um anel de morfolina é um sal de
35 HCl. Em outra forma de incorporação, o sal farmaceuticamente aceitável de um composto ALRN compreendendo um anel de piperazina é um sal de HCl.

Sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir dos compostos fenólicos, em outras formas de incorporação, por tratamento com bases inorgânicas, por exemplo, hidróxido de sódio. Em outra forma de incorporação, ésteres dos compostos fenólicos podem ser feitos com ácidos alifáticos e carboxílicos aromáticos, por exemplo, ácido acético e ésteres de ácido benzóico.

Esta invenção provê, em algumas formas de incorporação, derivados dos compostos ALRN ou MSRE. Em uma forma de incorporação, os termo "derivado" se refere a derivados de éter, derivados de ácidos, derivados de amida, derivados de éster ou outros, conforme conhecido no estado da arte. Em outra forma de incorporação, esta invenção adicionalmente inclui hidratos dos compostos ALRN ou MSRE. Em uma forma de incorporação, o termo "hidrato" se refere a hemi-hidrato, mono-hidrato, di-hidrato, tri-hidrato ou outros, conforme conhecido no estado da arte.

Esta invenção provê, em outras formas de incorporação, metabolitos dos compostos ALRN ou MSRE. Em uma forma de incorporação, o termo "metabolito" se refere a qualquer substância produzida a partir de outra substância por metabolismo ou por um processo metabólico.

Em algumas formas de incorporação, um ALRN ou MSRE desta invenção compreenderá os compostos listados na Tabela 1. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção terão uma afinidade por um receptor de hormônio nuclear, com afinidade variada. Em algumas formas de incorporação desta invenção, os ALRNs ou MSREs da invenção variarão em termos da sua atividade, por exemplo, alguns ALRNs ou MSREs possuindo maior atividade anabólica, alguns exibindo maior atividade com respeito à atividade anti-estrogênica, etc. Será entendido que tais ALRNs ou MSREs serão considerados como parte desta invenção.

Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir afinidade, ou ligação, com um receptor nuclear, que em algumas formas de incorporação, é uma molécula de receptor de estrogênio α e/ou receptor de estrogênio β . Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir atividade agonista. Em algumas formas de

incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir atividade antagonista. As atividades agonista e antagonista para ALRNs representativos são exemplificadas aqui nos Exemplos, em que tais atividades agonista e/ou antagonista sob condições experimentais específicas são providas, representando apenas algumas formas de incorporação desta invenção. Será entendido que enquanto os compostos indicados podem exibir uma atividade particular (por exemplo, o composto 3v é um agonista) sob as condições experimentais empregadas, como uma função, em algumas formas de incorporação das células particulares utilizadas, etc., tais compostos podem possuir atividade alternada, variada, ou parcial em diferentes configurações experimentais. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir atividade agonista para um receptor particular, e atividade antagonista para um receptor diferente, ou vice-versa, ou em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir atividade agonista para um receptor particular sob certas condições experimentais, e ainda exibir atividade antagonista para o mesmo receptor sob condições experimentais diferentes, ou vice-versa, ou em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem exibir atividade agonista para um receptor particular em um tecido particular, e ainda exibir atividade antagonista para o mesmo receptor em um tecido diferente, ou vice-versa, etc.

Receptores de hormônios nucleares esteróides são conhecidos por ter efeitos rápidos, específicos ao tecido, que são mediados por receptores citosólicos e de superfície de célula através de interação proteína-proteína ou fosforilação de quinases, que são conhecidos como efeitos não-genômicos. Por exemplo, os MSREs são conhecidos por ter efeitos rápidos distintos nos sistemas cárdio-vasculare e nervoso central, que podem ser mediados através de receptores distintos. Receptores putativos para estes efeitos não-genômicos incluem uma variedade de receptores acoplados a proteína-G (RAPGs) tal como GPR130 para MSREs, bem como receptores nucleares citosólicos ou associados a membrana de célula. Os ALRNs e MSREs desta invenção também podem se ligar a receptores envolvidos nestes efeitos não-genômicos

permitindo exploração farmacológica diferencial das atividades genômicas, não-genômicas, e seletivas ao tecido, de receptores de esteróides. Como tal, estes ALRNs e MSREs podem ter uma ampla variedade de respostas de esteróide específicas e com alvos, ampliando seu potencial para ter propriedades médicas benéficas.

Em algumas formas de incorporação, um ALRN desta invenção é um agonista não-genômico, ou em algumas formas de incorporação, antagonista não-genômico, ou em algumas formas de incorporação, um agonista parcial não-genômico de um receptor nuclear. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são receptores nucleares seletivos ao tecido, não-genômicos, como por exemplo, estrogênio ou agonistas de receptor de androgênio, ou em algumas formas de incorporação, antagonistas de receptores nucleares seletivos ao tecido, não-genômicos, ou em algumas formas de incorporação, agonistas parciais de receptores nucleares seletivos ao tecido, não-genômicos. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são receptores nucleares não-genômicos não-seletivos, tais como por exemplo estrogênio ou agonistas de receptores de androgênio, ou em algumas formas de incorporação, antagonistas de receptores nucleares não-genômicos não-seletivos, ou em algumas formas de incorporação, agonistas parciais de receptores nucleares não-genômicos não-seletivos. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são receptores nucleares genômicos não-seletivos, como por exemplo, estrogênio ou agonistas de receptores de androgênio, ou em algumas formas de incorporação, antagonistas, ou em algumas formas de incorporação, agonistas parciais. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são moduladores de receptor nucleares genômicos seletivos ao tecido, como por exemplo, estrogênio ou agonistas de receptor de androgênio, ou em algumas formas de incorporação, antagonistas, ou em algumas formas de incorporação, agonistas parciais. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são agentes genômicos que trans-ativam seletivamente genes regulados por receptores nucleares. Em algumas formas de incorporação, a trans-ativação seletiva é de uma maneira seletiva ao tecido. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs desta invenção são agentes genômicos que

trans-reprimem seletivamente genes regulados por receptores nucleares. Em algumas formas de incorporação, a trans-repressão seletiva é de uma maneira seletiva ao tecido.

5 Esta invenção provê, em outras formas de incorporação, produtos farmacêuticos dos compostos ALRN ou MSRE. O termo "produto farmacêutico" se refere, em outras formas de incorporação, a uma composição satisfatório para uso farmacêutico (composição farmacêutica), por exemplo, como aqui descrito.

10 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para ligar qualquer composto ALRN ou MSRE desta invenção a um receptor de estrogênio ou receptores relacionados a estrogênio, incluindo a etapa de contactar um receptor de estrogênio com o dito ALRN ou MSRE. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para ligar qualquer
15 composto ALRN ou MSRE desta invenção a um receptor de hormônio nuclear, ou a um receptor assim relacionado.

COMPOSIÇÕES:

Em algumas formas de incorporação, quaisquer das composições desta invenção compreenderão um composto ALRN ou MSRE,
20 em qualquer forma ou forma de incorporação aqui descrita. Em algumas formas de incorporação, quaisquer das composições desta invenção consistirão em um composto ALRN ou MSRE, em qualquer forma ou incorporação aqui descrita. Em algumas formas de incorporação, as composições desta invenção consistirão
25 essencialmente em um composto ALRN ou MSRE, em qualquer forma ou incorporação aqui descrita. Em algumas formas de incorporação, o termo "compreende" se refere à inclusão do agente ativo indicado, tal como o composto ALRN ou MSRE, bem como a inclusão de outros agentes ativos, e carreadores, excipientes, emolientes,
30 estabilizadores, etc. farmacêuticamente aceitáveis, como já conhecido na indústria farmacêutica. Em algumas formas de incorporação, o termo "consistindo essencialmente de" se refere a uma composição cujo único ingrediente ativo é o ingrediente ativo
35 indicado, porém, outros compostos podem ser incluídos, os quais são para estabilizar, preservar, etc. a formulação, mas não estão envolvidos diretamente no efeito terapêutico do ingrediente ativo indicado. Em algumas formas de incorporação, o termo "consistindo

essencialmente de" pode se referir a componentes que facilitem a liberação do ingrediente ativo, ou outros ingredientes ativos, porém o composto primário mediando um efeito terapêutico é o ingrediente ativo indicado. Em algumas formas de incorporação, o
5 termo "consistindo" se refere a uma composição que contém o ingrediente ativo e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê uma composição compreendendo um ALRN ou MSRE, como aqui descrito,
10 ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacologicamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada e um carreador ou diluente satisfatório.

Um componente ativo pode ser formulado na
15 composição como formas de sal farmacologicamente aceitáveis neutralizadas. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido, que são formados com ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou fosfórico, ou ácidos orgânicos tais como acético, oxálico, tartárico, mandélico, e
20 similares. Sais formados dos grupos de carboxila livre também podem ser derivados de bases inorgânicas tais como, por exemplo, sódio, potássio, amônio, cálcio, ou hidróxidos férricos, e tais bases orgânicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, e similares.

25 As composições da presente invenção são formuladas, em uma forma de incorporação, para distribuição oral, em que os compostos ativos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de tabletes ingeríveis, tabletes bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, biscoitos, e
30 similares. Os tabletes, pastilhas, pílulas, cápsulas e similares também podem conter o seguinte: um ligante, como goma tragacante, acácia, amido de milho, ou gelatina; excipientes, tal como fosfato de di-cálcio; agentes desintegrantes, tal como amido de milho, goma de batata, ácido algínico e similares; um lubrificante, tal
35 como estearato de magnésio; e um agente adoçante, tal como sacarose, lactose ou sacarina, pode ser adicionado, ou agente flavorizante, tal como menta, óleo de wintergreen, ou flavorizante

de cereja. Quando a forma de unidade de dosagem for uma cápsula, ela pode conter, além de materiais do tipo acima, um carreador líquido. Vários outros materiais podem estar presentes como coberturas ou em todo caso para modificar o formato físico da unidade de dosagem. Por exemplo, os tabletes, pílulas, ou cápsulas podem ser recobertos com verniz, açúcar, ou ambos. Xarope de elixir pode conter o composto ativo, sacarose como um agente metil adocicante, e propilparabens como preservativos, uma tintura um e flavorizante, tal como sabor de cereja ou laranja. Além disso, os compostos ativos podem ser incorporados em liberação contínua, liberação pulsada, liberação controlada ou preparações e formulações de liberação retardada.

Em outra forma de incorporação, as composições desta invenção compreendem um ou mais materiais carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

Em uma forma de incorporação, os carreadores para uso dentro de tais composições são bio-compatíveis, e em outra forma de incorporação, bio-degradáveis. Em outras formas de incorporação, a formulação pode prover um nível relativamente constante de liberação de um componente ativo. Em outras formas de incorporação, porém, pode ser desejada uma taxa mais rápida de liberação imediatamente na administração. Em outras formas de incorporação, a liberação dos compostos ativos pode ser ativada por um evento. Os eventos que ativam a liberação dos compostos ativos podem ser os mesmos em uma forma de incorporação, ou diferentes em outra forma de incorporação. Eventos que ativam a liberação dos componentes ativos podem ser a exposição à umidade em uma forma de incorporação, pH mais baixo em outra forma de incorporação, ou limiar de temperatura em outra forma de incorporação. A formulação de tais composições está bem dentro do nível de habilidade comum no estado da arte usando técnicas conhecidas. Carreadores ilustrativos úteis nesta consideração incluem micropartículas de poli(lactida-co-glicolida), poli-acrilato, látex, amido, celulose, dextrano e similares. Outros carreadores ilustrativos de liberação retardada incluem bio-vetores supra-moleculares, que compreendem um núcleo hidrófilo não-líquido (por exemplo, uma poli-sacarida ou oligo-sacarida de

ligação cruzada) e, opcionalmente, uma camada externa compreendendo um composto anfifílico, tal como fosfolipidas. A quantidade de composto ativo contido em uma forma de incorporação, dentro de uma formulação de liberação contínua, depende do local de administração, da taxa e da duração esperada de liberação e da natureza da condição a ser tratada, suprimida ou inibida.

Em uma forma de incorporação será desejável distribuir as composições aqui descritas parenteralmente, intravenosamente, intramuscularmente, ou ainda intraperitonealmente. Tais abordagens são bem conhecidas pelo artesão qualificado, algumas das quais sendo descritas, por exemplo, nas patentes norte-americanas N° 5,543,158, N° 5,641,515 e N° 5,399,363, todas as quais estando completamente incorporadas como referência. Em certas formas de incorporação, as soluções dos compostos ativos como base livre ou sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparadas em água apropriadamente misturada com um surfactante, tal como hidróxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, poli-etilenos glicóis líquidos, e misturas relacionadas, e em óleos. Elas devem ser estáveis sob condições de fabricação e armazenamento e devem ser preservadas contra a ação contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos.

Em outra forma de incorporação, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares ou cloreto de sódio. Em outras formas de incorporação, será desejável a absorção prolongada das composições injetáveis. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provocada pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, mono-estearato de alumínio e gelatina, nas composições.

Veículos parenterais incluem, em certas formas de incorporação, uma solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, dextrose e cloreto de sódio, óleos de Ringer lactados e fixados. Veículos intravenosos incluem repositores de fluídos e nutrientes, repositores de eletrólitos tais como aqueles baseados na dextrose de Ringer, e similares. Preservativos e outros elementos aditivos também podem estar presentes, como, por exemplo, anti-microbiais, anti-oxidantes, agentes colantes, gases inertes e similares.

Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem ser administrados em várias dosagens a um indivíduo, que em uma forma de incorporação, é um indivíduo humano. Em uma forma de incorporação, o ALRN ou MSRE é administrado a uma dosagem de 0,1 - 200 mg por dia. Em uma forma de incorporação, o ALRN ou MSRE é administrado em uma dose de 0,1-10 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,1 - 25 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,1 - 50 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,3 - 15 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,3-30 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,5 - 25 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,5 - 50 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,75 - 15 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,75 - 60 mg, ou em outra forma de incorporação, 1 - 5 mg, ou em outra forma de incorporação, 1 - 20 mg, ou em outra forma de incorporação, 3 - 15 mg, ou em outra forma de incorporação, 1 - 30 mg, ou em outra forma de incorporação, 30 - 50 mg, ou em outra forma de incorporação, 30 - 75 mg, ou em outra forma de incorporação, 100 - 2.000 mg. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSREs podem ser administrados em dosagens diferentes, como uma função do tempo, ou severidade de doença/sintoma/condição, ou envelhecimento, ou outros fatores, como será apreciado por aquele que é qualificado na arte.

Os ALRNs ou MSREs desta invenção podem ser administrados em vários dosagens. Em uma forma de incorporação, o ALRN ou MSRE é administrado a uma dosagem de 1 mg. Em outra forma de incorporação o ALRN ou MSRE é administrado a uma dosagem de 5 mg, ou em outra forma de incorporação, 3 mg, ou em outra forma de incorporação 10 mg, ou em outra forma de incorporação 15 mg, ou em outra forma de incorporação 20 mg, ou em outra forma de incorporação 25 mg, ou em outra forma de incorporação 30 mg, ou em outra forma de incorporação 35 mg, ou em outra forma de incorporação 40 mg, ou em outra forma de incorporação 45 mg, ou em outra forma de incorporação 50 mg, ou em outra forma de incorporação 55 mg, ou em outra forma de incorporação 60 mg, ou em outra forma de incorporação 65 mg, ou em outra forma de incorporação 70 mg, ou em outra forma de incorporação 75 mg, ou em outra forma de incorporação 80 mg, ou em outra forma de

incorporação 85 mg, ou em outra forma de incorporação 90 mg, ou em outra forma de incorporação 95 mg ou em outra forma de incorporação 100 mg.

5 Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção fazem uso do ALRN ou MSRE conforme descrito a uma dose conforme aqui descrita, dada oralmente, uma vez por dia.

10 Enquanto os compostos da invenção podem ser administrados como o único agente farmacêutico ativo, eles também podem ser usados em combinação com um ou outros compostos conforme aqui descrito, e/ou em combinação com outros agentes usados na prevenção e/ou tratamento das doenças, desordens e/ou condições, conforme aqui descrito, como será entendido por aquele qualificado na arte. Em outra forma de incorporação, os compostos da presente invenção podem ser administrados sequencialmente com um ou mais de
15 tais agentes para prover efeitos terapêuticos e profiláticos contínuos. Em outra forma de incorporação, os compostos podem ser administrados por rotas diferentes, em momentos diferentes, ou uma combinação relacionada. Será entendido que quaisquer meios de administração de terapias combinadas incluindo os ALRNs ou MSRES
20 desta invenção serão considerados como parte desta invenção, em uma sua forma de incorporação.

Agentes adequados incluem, mas não se limitam a, outros MSREs bem como agonistas e antagonistas de estrogênio tradicionais. Agentes representativos úteis em combinação com os
25 compostos da invenção incluem, por exemplo, tamoxifeno, 4-hidróxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, 4-hidróxitoremifeno ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidróxifenila)-4-propila-1H-pirazola), DPN [2,3-bis(4-hidróxifenila)propanonitrilo], lasofoxifeno, pipendoxifeno,
30 EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno, RU58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietil-estibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, tibolona, DPPE, (N,N-dietila-2-{4-(fenilmetila)-
35 fenóxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002,

ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [¹⁸F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, CT-101, CT-102, VG-101, e similares.

Em algumas formas de incorporação, outros agentes que podem ser combinados com um ou mais compostos da invenção incluem inibidores de aromatase tais como, mas não se limitando a, letrozola, anastrozola, atamestano, fadrozola, minamestano, exemestana, plomestana, liarozola, NKS-01, vorozola, YM-511, finrozola, 4-hidróxi-androstenodiona, aminogluetimida, rogletimida.

Em algumas formas de incorporação, outros agentes úteis para combinação com os compostos da invenção incluem, mas não se limitam a, agentes anti-neoplásticos, tais como agentes alquilantes. Em algumas formas de incorporação, os ALRNs ou MSRES desta invenção podem ser administrados junto com antibióticos, antimetabolitos hormonais e/ou anti-neoplásticos. Exemplos de agentes alquilantes úteis incluem sulfonatos de alquila tais como busulfano, improsulfano e piposulfano; aziridinas, tais como benzodizepa, carboquona, meturedpa e uredepa; etileniminas e metilmelaminas tais como altretamina, tri-etilenomelamina, tri-etilenofosforamida, tri-etilenotiofosforamida e tri-metilolmelamina; mostardas de nitrogênio tais como clorambucil, clomafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretliamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenosterina, prednimustina, trofosfamida, e mostarda de uracila; uréias nitrosas, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol e pipobromano. Mais agentes serão conhecidos por aqueles tendo habilidades nas artes da química medicinal e da cancerologia.

Em algumas formas de incorporação, outros agentes satisfatórios para combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores de síntese de proteína tais como abrina, ácido aurintricarboxílico, cloramfenicol, colicina E3, ciclo-heximida, toxina de difteria, edeína A, emetina, eritromicina, etionina, fluoreto, 5-fluorotriptofano, ácido fusídico, difosfonato de metileno de guanilila e imidodifosfato de guanilila, canamicina, casugamicina, quirromicina, e O-metila

treonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina, α -sarcina, toxina de shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomicina, tetraciclina, tiostreptona e trimetoprim. Inibidores de síntese de

5 DNA, incluindo agentes alquilantes tais como sulfata de dimetila, mitomicina C, nitrogênio e mostardas de enxofre, MNNG e NMS; agentes intercalantes tais como tinturas de acridina, actinomicinas, adriamicina, antracenos, benzopireno, brometo de etídium, propídium di-iodida-entrelaçante, e agentes tais como

10 distamicina e netropsina, também podem ser combinados com os compostos da presente invenção em composições farmacêuticas. Análogos de base de DNA tais como aciclovir, adenina, β -1-D-arabinosida, ametopterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracil, 2'-azido-2'-de-

15 óxinucliosidas, 5-bromo-de-óxicitidina, citosina, di-azo-óxinorleucina, di-de-óxinucleosidas, 5-fluoro-de-óxicitidina, 5-fluoro-de-óxi-uridina, 5-fluoro-uracila, hidróxi-uréia e 6-mercaptopurina também podem ser usados em terapias de combinação com os compostos da invenção. Inibidores de topo-isomerase, tais

20 como coumermicina, ácido nalidíxico, novobiocina e ácido oxolínico, inibidores de divisão de célula, incluindo colcemida, colchicina, vinblastina e vincristina; e inibidores de síntese de RNA incluindo actinomicina D, α -amanitina e outras amatoxinas fungais, cordicepina (3'-de-óxi-adenosina), diclororibofuranosila

25 benzimidazola, rifampicina, estreptovaricina e estreptolidigina também podem ser combinados com os compostos da invenção para prover composições farmacêuticas. Em algumas formas de incorporação, agentes imuno-estimulatórios são co-administrados com os ALRNs ou MSREs desta invenção.

30 Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser usados isoladamente ou em combinação como descrito acima, em combinação com outras modalidades para prevenir ou tratar condições, doenças ou enfermidades, conforme aqui descrito. Em algumas formas de incorporação, tais outras modalidades de

35 tratamento podem incluir, sem limitações, cirurgias, radiação, suplementação de hormônios, regulação de dietas, debridamento de ferimentos, etc., como for apropriado para a condição a ser

tratada. Elas podem ser executadas sequencialmente (por exemplo, tratamento com um composto da invenção após cirurgia ou radiação) ou em combinação (por exemplo, em adição a um regime de dieta).

Em outra forma de incorporação, a presente invenção inclui compostos e composições nos quais um composto da invenção é combinado com, ou covalentemente ligado a, um agente citotóxico ligado a um agente alvo, tal como um anti-corpo monoclonal (por exemplo, um anti-corpo monoclonal humanizado ou de murina). Será apreciado que esta última combinação pode permitir a introdução de agentes citotóxicos em células de câncer com maior especificidade. Assim, a forma ativa do agente citotóxico (isto é, a forma livre) estará presente apenas em células visadas pelo anti-corpo. É claro que os compostos da invenção também podem ser combinados com anti-corpos monoclonais tendo atividade terapêutica contra câncer.

Os agentes ativos adicionais geralmente podem ser empregados em quantidades terapêuticas conforme indicado em *Physician's Desk Reference (PDR)*, 53ª Edição (1999), ou tais quantidades terapeuticamente úteis conforme seria conhecido por aqueles com habilidades comuns no estado da arte. Os compostos da invenção e os outros agentes terapeuticamente ativos podem ser administrados conforme a máxima dosagem clínica recomendada ou em doses menores. Os níveis de dosagem dos compostos ativos nas composições da invenção podem ser variados para obter uma resposta terapêutica desejada dependendo da rota de administração, severidade da doença e a resposta do paciente. A combinação pode ser administrada como composições separadas ou como uma única forma de dosagem contendo ambos os agentes. Quando administrados como uma combinação, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são dadas ao mesmo tempo ou em momentos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser dados como uma única composição.

Em algumas formas de incorporação, as composições farmacêuticas desta invenção incluirão um composto ALRN ou MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, éster, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto

farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

A composição farmacêutica pode compreender o composto ALRN ou MSRE sozinho ou podem incluir adicionalmente um

5 carreador farmacêuticamente aceitável e pode estar na forma sólida ou líquida, tal como tabletes, pós, cápsulas, pelotas, soluções, suspensões, elixires, emulsões, géis, cremes, ou supositórios, incluindo supositórios retais e uretrais. Carreadores farmacêuticamente aceitáveis incluem gomas, amidos, açúcares,

10 materiais celulósicos, e suas misturas. A preparação farmacêutica contendo o composto ALRN ou MSRE pode ser administrada a um indivíduo via, por exemplo, implantação subcutânea de uma pelota; em uma forma de incorporação adicional, a pelota provê liberação controlada do composto ALRN ou MSRE durante um período de tempo. A

15 preparação também pode ser administrada por injeção intravenosa, intra-arterial, ou intramuscular de uma preparação líquida, por administração oral de uma preparação líquida ou sólida, ou por aplicação tópica. A administração também pode ser realizada pelo uso de um supositório retal ou um supositório uretral. A

20 composição farmacêutica também pode ser uma formulação parenteral; em uma forma de incorporação, a formulação inclui um liposoma incluindo um complexo de um composto ALRN ou MSRE.

A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada através de processos conhecidos de dissolução, mistura,

25 granulação, ou formação de tabletes. Para administração oral, o composto ALRN ou MSRE ou seus derivados fisiologicamente tolerados tais como sais, ésteres, N-óxidos, e similares são misturados com elementos aditivos habituais para este propósito, tais como veículos, estabilizadores, ou diluentes inertes, e convertidos

30 através de métodos costumeiros em uma forma adequada para administração, tais como tabletes, tabletes recobertos, cápsulas de gelatina duras ou macias, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Exemplos de veículos inertes satisfatórios são bases de tabletes convencionais tais como lactose, sacarose, ou amido de

35 milho em combinação com ligantes tais como acácia, amido de milho, gelatina, ou com agentes desintegrantes tais como amido de milho, amido de batata, ácido algínico, ou com um lubrificante tal como

ácido esteárico ou estearato de magnésio. Exemplos de veículos oleosos ou solventes satisfatórios são óleos vegetais ou animais tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de peixe. As preparações podem ser efetuadas tanto em grânulos secos como úmidos. Para administração parenteral (injeção subcutânea, intravenosa, intra-arterial, ou intramuscular), os agentes químio-preventivos ou seus derivados fisiologicamente tolerados tais como sais, ésteres, N-óxidos, e similares são convertidos em uma solução, suspensão, ou emulsão, se desejado com as substâncias habituais e satisfatórias para este propósito, por exemplo, solubilizantes ou outros auxiliares. Exemplos são: líquidos estéreis tais como água e óleos, com ou sem a adição de um surfactante e outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. Óleos ilustrativos são os de petróleo, de origem animal, vegetal, ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de feijão de soja, ou óleo mineral. Em geral, água, salina, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, e glicóis tais como propileno glicol ou polietileno glicol são carreadores líquidos preferidos, particularmente para soluções injetáveis.

A preparação de composições farmacêuticas que contêm um componente ativo já é bem compreendida no estado da arte. Tipicamente, tais composições são preparadas como um aerossol da polipeptida distribuída à nasofaringe, ou como injetáveis, tanto como soluções líquidas ou suspensões, porém, formas sólidas satisfatórias para solução ou suspensão em líquido antes da injeção também podem ser preparadas. A preparação também pode ser emulsionada. O ingrediente terapêutico ativo freqüentemente é misturado com excipientes que são farmacêuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo. Por exemplo, excipientes satisfatórios são água, salina, dextrose, glicerol, etanol ou similares, e suas combinações. Além disso, se desejado, a composição pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares tais como agentes umedecedores ou emulsionantes, ou agentes tamponantes de pH que aumentam a efetividade do ingrediente ativo.

Um componente ativo pode ser formulado na composição como formas de sal neutralizadas farmacêuticamente

aceitáveis. Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido (formados com os grupos amino livres da molécula de polipeptida ou de anti-corpo) e são formados com ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácidos clorídrico ou fosfórico, ou ácidos orgânicos tais como acético, oxálico, tartárico, mandélico, e similares. Os sais formados a partir dos grupos de carboxila livre também podem ser derivados de bases inorgânicas tais como, por exemplo, sódio, potássio, amônio, cálcio, ou hidróxidos férricos, e tais bases orgânicas como isopropilamina, trimetilamina, etanol 2-etilamino, histidina, procaína, e similares.

Para administração tópica às superfícies do corpo usando, por exemplo, cremes, géis, gotas, e similares, o composto ALRN ou MSRE ou seus derivados fisiologicamente tolerados tais como sais, ésteres, N-óxidos, e similares são preparados e aplicados como soluções, suspensões, ou emulsões em um diluente fisiologicamente aceitável com ou sem um carreador farmacêutico.

Em outra forma de incorporação, o composto ativo pode ser distribuído em uma vesícula, em particular um lipossomo (veja-se Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., em *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein e Fidler (eds.), Liss, Nova Iorque, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; veja-se geralmente *ibid.*).

Esta invenção também provê em uma forma de incorporação, métodos de uso das composições acima mencionadas.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê métodos de tratamento usando um ALRN, ALRNs, MSRE ou MSREs ou uma ou mais composições desta invenção. Em uma forma de incorporação, os termos "tratar" ou "tratamento" incluem tratamento preventivo bem como remitativo de doenças. Os termos "reduzir", "suprimir" e "inibir" têm seu significado comumente compreendido de diminuir ou decrescer, em outra forma de incorporação, ou retardar, em outra forma de incorporação, ou reduzir, em outra forma de incorporação, a incidência, severidade ou patogênese de uma doença, desordem ou condição. Em uma forma de incorporação, o termo "tratamento" se refere à progressão retardada, remissão prolongada, incidência reduzida, ou melhora, de sintomas associados com a doença,

desordem ou condição. Em uma forma de incorporação, os termos "tratar", "reduzir", "suprimir" ou "inibir" se referem a uma redução na morbidez, mortalidade, ou uma combinação relacionada, em associação com a doença, desordem ou condição indicada. Em uma

5 forma de incorporação, o termo "progressão" se refere a um aumento do escopo ou severidade, avanço, crescimento ou piora. O termo "recorrência" significa, em outra forma de incorporação, o retorno de uma doença depois de uma remissão. Em uma forma de incorporação, os métodos de tratamento da invenção reduzem a

10 severidade da doença, ou em outra forma de incorporação, os sintomas associados com a doença, ou em outra forma de incorporação, reduz o número de bio-marcadores expressos durante a doença.

Em uma forma de incorporação, o termo "tratar" e

15 seus aspectos incluídos, se refere à administração a um indivíduo com a doença, desordem ou condição indicada, ou em algumas formas de incorporação, a um indivíduo predisposto à doença, desordem ou condição indicada. O termo "predisposto" será considerado como se referindo, *inter alia*, a um perfil genético ou relação familiar

20 que está associada com uma tendência ou aumento estatístico da incidência, severidade, etc. da doença indicada. Em algumas formas de incorporação, o termo "predisposto" será considerado como se referindo, *inter alia*, a um estilo de vida que está associado com o risco aumentado da doença indicada. Em algumas formas de

25 incorporação, o termo "predisposto" será considerado como se referindo, *inter alia*, à presença de bio-marcadores que estão associados com a doença indicada; por exemplo, em câncer, o termo "predisposto" ao câncer pode compreender a presença de precursores pré-cancerosos para o câncer indicado.

30 O termo "administrar", em outra forma de incorporação, se refere a colocar um indivíduo em contato com um composto da presente invenção. A administração pode ser realizada *in vitro*, isto é, em um tubo de teste, ou *in vivo*, isto é, em células ou tecidos de organismos vivos, por exemplo, humanos. Em

35 uma forma de incorporação, a presente invenção engloba a administração dos compostos da presente invenção a um indivíduo.

**Algumas Formas de Incorporação de Usos dos ALRNs
ou MSREs Desta Invenção**

Carcinogênese de próstata:

O câncer de próstata é um dos cânceres
5 acontecendo mais freqüentemente entre homens nos Estados Unidos,
com centenas de milhares de casos novos diagnosticados a cada ano.
Como resultado o câncer de próstata é a segunda causa principal de
mortes de câncer. Infelizmente, sessenta por cento dos casos
recentemente diagnosticados de câncer de próstata estão
10 patologicamente avançados, sem cura e com um mau prognóstico. Uma
abordagem para este problema é detectar o câncer de próstata mais
cedo através de programas de exame e assim reduzir o número
de pacientes com câncer de próstata avançado. Porém, outra
estratégia é desenvolver drogas para prevenir o desenvolvimento de
15 câncer de próstata. Um terço de todos os homens com mais de 50
anos de idade têm uma forma latente de câncer de próstata que pode
ser ativada na forma de câncer de próstata clínico ameaçador da
vida. A freqüência de tumores prostáticos latentes tem demonstrado
aumentar substancialmente a cada década de vida a partir dos anos
20 cinquenta (5,3-14%) até os anos noventa (40-80%). O número de
pessoas com câncer de próstata latente é o mesmo para todas as
culturas, grupos étnicos, e raças, contudo a freqüência de câncer
cl clinicamente agressivo é notadamente diferente. Isto sugere que
fatores ambientais possam cumprir um papel na ativação do câncer
25 de próstata latente. Assim, o desenvolvimento de estratégias de
químio-prevenção contra câncer de próstata pode ter grande impacto
global tanto medicamente como economicamente no combate contra o
câncer de próstata.

Além disso, como a neoplasia intra-epitelial de
30 próstata está no caminho de causa direta do câncer de próstata e
sua presença prognostica especificamente um risco aumentado de
câncer de próstata, os homens diagnosticados com neoplasia intra-
epitelial de próstata têm mudanças dramáticas na sua qualidade de
vida. O único modo de diagnosticar neoplasia intra-epitelial de
35 próstata é através de biópsia da próstata. Uma vez que a diagnose
de neoplasia intra-epitelial de próstata é feita, porém, o padrão
de cuidados médicos é que o paciente deve ser sujeito a biópsias e

visitas ao médico mais freqüentes. Além do mais, há grande ansiedade do paciente e do médico porque a diagnose de câncer de próstata é iminente. Atualmente, não há nenhum tratamento disponível para pacientes que têm neoplasia intra-epitelial de

5 próstata.

Esta invenção se relaciona à prevenção e tratamento de hiperplasia. Em algumas formas de incorporação, esta invenção é dirigida a um método para a) tratar, prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a incidência de hiperplasia de

10 próstata benigna (HPB) em um indivíduo masculino; e b) tratar um indivíduo sofrendo de perda de cabelo, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente ligante de hormônio nuclear o (ALRN) desta invenção, que em algumas formas de incorporação, é um composto modulador seletivo de receptor de

15 estrogênio (MSRE) e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, como aqui descrito.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê

20 um método para tratar, prevenir, suprimir, prevenir o retorno, reduzir a incidência, reduzir a severidade, reduzir ou prevenir metástase, de câncer de próstata, HPB ou precursores pré-cancerosos de câncer de próstata, através da administração de um ALRN/MSRE ou ALRNs/MSREs desta invenção, ou uma composição

25 compreendendo o(s) mesmo(s).

Os ALRNs/MSREs e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos da presente invenção são particularmente úteis para tratar um indivíduo tendo um risco elevado de desenvolver câncer de próstata. Indivíduos de alto risco incluem,

30 por exemplo, aqueles tendo hiperplasia prostática benigna, neoplasia intra-epitelial prostática (NIP), um nível anormalmente alto de anti-corpo específico de próstata (AEP) circulante, ou que têm um histórico familiar de câncer de próstata.

Bio-marcadores de ponto final intermediários são

35 alterações biológicas mensuráveis no tecido do que ocorrem entre a iniciação e o desenvolvimento de neoplasia franca. Um bio-marcador é validado se o último ponto final, incidência de câncer, também

for reduzido pelo agente químico-preventivo putativo. Os biomarcadores intermediários no câncer podem ser classificados nos seguintes grupos: histológico, proliferação, diferenciação e marcadores bioquímicos. Em qualquer estratégia de químioprevenção, a disponibilidade de lesões pré-cancerosas aceitas e reconhecíveis histologicamente constitui um ponto de partida importante. Para a próstata, um marcador histológico é um precursor pré-canceroso de adenocarcinoma prostático do qual a neoplasia intra-epitelial prostática (NIP) é um exemplo. A NIP aparece como uma proliferação anormal dentro dos dutos prostáticos de focos pré-malignos de displasia celular e carcinoma *in situ* sem invasão estromal. A NIP e o câncer de próstata histológico são morfometricamente e fenotipicamente semelhantes. Assim, o desenvolvimento de NIP de alto-grau representa uma etapa importante no caminho da progressão pelo qual a próstata normal desenvolve NIP, câncer de próstata histológico, câncer de próstata clínico invasivo, e metástases.

A neoplasia intra-epitelial de próstata tem demonstrado ser uma lesão pré-cancerosa, ou precursor de adenocarcinoma prostático. A neoplasia intra-epitelial de próstata é a proliferação anormal dentro dos dutos prostáticos de focos pré-malignos de displasia celular e carcinoma *in situ* sem invasão estromal. A neoplasia intra-epitelial de próstata é o marcador mais preciso e seguro de carcinogênese de próstata e pode ser usado como um ponto final aceitável em tentativas de químioprevenção de próstata. A neoplasia intra-epitelial de próstata tem um alto valor preditivo como um marcador para adenocarcinoma, e sua identificação autoriza repetidas biópsias para carcinoma invasivo concorrente ou subsequente. A maioria dos estudos sugere que a maioria dos pacientes com neoplasia intra-epitelial de próstata desenvolverá carcinoma dentro de 10 anos. De forma interessante, a neoplasia intra-epitelial de próstata não contribui para o soro de AEP, o que não é surpreendente, já que ao contrário do câncer de próstata, a neoplasia intra-epitelial de próstata ainda não invadiu a vasculatura da próstata para deixar vazar AEPs no fluxo de sangue. Assim, a neoplasia intra-epitelial

de próstata pode preceder mesmo as elevações de soro de AEP relacionado ao câncer de próstata.

Em algumas formas de incorporação, qualquer ALRN, que pode ser caracterizado pela estrutura de uma fórmula aqui apresentada, pode ser usado para tratar, prevenir, suprimir, 5 reduzir a incidência, prevenir a latência, suprimir ou prolongar a latência, de câncer de próstata, câncer de próstata benigno ou precursores pré-cancerosos dos mesmos, e será considerado como parte desta invenção. Em uma forma de incorporação, ALRNs/MSRES 10 úteis para afetar todos os aspectos da carcinogênese de próstata baseiam sua atividade em estudos sobre ligação a receptores, estudos de trans-ativação de RE, estudos *in vitro* dos seus efeitos no crescimento de células de câncer de próstata, e em estudos *in vivo*.

Em algumas formas de incorporação, os ALRNs/MSRES são úteis para tratar, reduzir, prevenir efeitos colaterais associados com tratamentos para câncer de próstata. Em algumas formas de incorporação, tais MSRES incluem basear sua atividade em estudos sobre ligação a receptores, estudos de trans-ativação de 20 RE, estudos *in vitro* dos seus efeitos no crescimento de células de câncer de próstata, e em estudos *in vivo*.

Em algumas formas de incorporação antagonistas $RE\alpha$ e agonistas $RE\beta$ são úteis para tratar, reduzir, prevenir efeitos colaterais associados com tratamentos para câncer de 25 próstata e hiperplasia prostática benigna. Em outra forma de incorporação os antagonistas $RE\alpha$ desta invenção incluem *inter alia* 10m, 4a, 11f ou 11g. Em outra forma de incorporação os agonistas $RE\beta$ desta invenção incluem *inter alia* 10d, 10f, 10l ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Mais adiante, os ALRNs/MSRES podem ser administrados em combinação com outras citocinas ou fatores de crescimento que incluem mas não são limitados a: IFN- γ , IFN- α ou IFN- β ; interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, fator de necrose de tumor- α (FNT- α), FNT- β , fator de estimulação de 35 colônias de granulócitos (FEC-G), FEC de granulócitos/macrófagos (FEC-GM); moléculas acessórias, incluindo membros da superfamília de integrina e membros da superfamília de Ig tais como, mas não se

limitando a, LFA-1, LFA-3, CD22, e B7-1, B7-2, e moléculas co-estimuladoras de células T ICAM-1.

Em outra forma de incorporação, o ALRN/MSRE pode ser administrado em combinação com outros compostos que, em uma
 5 forma de incorporação, inibem carcinogênese de próstata, tal como inibidores de 5-alfa-reductase, ou inibidores de outras enzimas envolvidas no caminho bio-sintético de androgênio, tais como, por exemplo, 3 α -hidróxi-esteróide de-hidrogenase, 17-quetoreductase, 17 β -hidróxi-esteróide de-hidrogenase, 17 β -aldoquetoreductase, 3 β -
 10 DHA4,6-isomerase, 3 β -DHA4,5-isomerase, 17,20-desmolase, p450c17, p450ssc, 17,20-liase, e outros, para afetar neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP), carcinogênese de próstata, condições relacionadas com a produção de androgênio em excesso, tal como doença ovariana policística, infertilidade, *flashes* (ondas) de
 15 calor, ginecomastia, por exemplo quando tais condições estão em indivíduos sofrendo terapia de privação de androgênio, ou outras condições relacionadas a hormônios, incluindo diabetes, algumas das quais são aqui descritas mais abaixo.

O agente químico-preventivo pode preceder ou
 20 seguir um tratamento de agente prejudicial ao DNA em intervalos que variam de minutos a semanas. Protocolos e métodos são conhecidos por aqueles qualificados na arte. Agentes ou fatores prejudiciais DNA são conhecidos por aqueles qualificados na arte e referem-se a qualquer composto químico ou método de tratamento que
 25 induza danos ao DNA quando aplicado a uma célula. Tais agentes e fatores incluem radiação e ondas que induzem danos ao DNA, tais como irradiação gama, raios-X, irradiação UV, microondas, emissões eletrônicas, e similares. Uma variedade de compostos químicos, também descritos como "agentes químico-terapêuticos", funcionam para
 30 induzir dano ao DNA, todos os quais são pretendidos para uso nos métodos de tratamento combinados aqui descritos. Agentes químico-terapêuticos contemplados para uso incluem, por exemplo, adriamicina, 5-fluorouracil (5FU), etoposida (VP-16), camptotecina, actinomicina-D, mitomicina C, cisplatina (CDDP) e
 35 ainda peróxido de hidrogênio. A invenção também engloba o uso de uma combinação de um ou mais agentes prejudiciais ao DNA, sejam

compostos reais ou baseados em radiação, tal como o uso de raios-X com cisplatina ou o uso de cisplatina com etoposida.

Em outra forma de incorporação pode-se irradiar o local do tumor localizado com radiação prejudicial ao DNA tal como raios-X, luz-UV, raios gama ou mesmo microondas. Alternativamente, as células de tumor podem ser contatadas com o agente prejudicial ao DNA administrando-se ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição farmacêutica compreendendo um composto prejudicial ao DNA, tal como adriamicina, 5-fluorouracil, etoposida, camptotecina, actinomicina-D, mitomicina C, ou mais preferivelmente, cisplatina. Agentes que danificam o DNA também incluem compostos que interferem com a replicação de DNA, mitose, e segregação cromossomal. Tais compostos químio-terapêuticos incluem adriamicina, também conhecida como doxorubicina, etoposida, verapamil, podofilotoxina, e similares.

Outros fatores que causam danos ao DNA e que foram extensivamente usados incluem o que é comumente conhecido como raios gama, raios-X, e/ou a distribuição dirigida de radio-isótopos nas células de tumor. Outras formas de fatores prejudiciais ao DNA também são contempladas, tais como microondas e irradiação UV. É provável que todos esses fatores efetua uma ampla gama de danos ao DNA, nos precursores DNA, replicação e reparo de DNA, e na montagem e manutenção de cromossomos.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê o uso dos ALRNs/MSREs, ou compostos compreendendo os mesmos para tratar, suprimir, inibir precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo mamífero.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê o uso dos ALRNs/MSREs, ou compostos compreendendo o mesmo para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de osteoporose, *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em indivíduos humanos masculinos tendo câncer de próstata. Em algumas formas de incorporação, a osteoporose, *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em indivíduos humanos masculinos com câncer de próstata surge como consequência da terapia de privação de androgênio (TPA) iniciada no indivíduo. De

acordo com este aspecto, e em uma forma de incorporação, o ALRN/MSRE é útil para tratar estas condições induzidas por TPA, enquanto concorrentemente não agrava a carcinogênese de próstata nos indivíduos. Em outra forma de incorporação, de acordo com este
5 aspecto da invenção, os ALRNs/MSREs/composições desta invenção tratam, suprimem, inibem, etc., carcinogênese de próstata e concorrentemente tratam condições induzidas por TPA nestes indivíduos.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
10 um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um indivíduo com câncer de próstata incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto MSRE da fórmula (I)-(X), ao dito indivíduo.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
15 um método para suprimir ou inibir câncer de próstata em um indivíduo mamífero compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal
20 farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
um método para reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de
25 próstata em um indivíduo mamífero incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto MSRE/ALRN da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, éster, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer
30 combinação relacionada, reduzindo assim o risco de desenvolvimento de câncer de próstata no dito indivíduo.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
um método para tratar precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo mamífero incluindo
35 administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto MSRE/ALRN da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável,

produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, tratando assim precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata no dito indivíduo. Em outra forma de incorporação, o precursor

5 pré-canceroso de adenocarcinoma de próstata é neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP).

Em uma forma de incorporação, de acordo com estes aspectos da invenção, os métodos são apropriados para tratar, suprimir, inibir, reduzir o risco de desenvolver, etc., câncer de

10 próstata latente.

Câncer de cólon:

O câncer de cólon é a segunda malignidade mais freqüentemente diagnosticada nos Estados Unidos, bem como a segundo causa mais comum de morte por câncer. Dietas ricas em

15 colesterol têm tido uma associação epidemiológica significativa com os cânceres do cólon, que por sua vez podem ser influenciados pela administração de compostos que modulam agentes de ligação a hormônios nucleares, em particular compostos que modulam componentes de ligação a receptores do caminho esteroidogênico, em

20 particular compostos MSRE, como aqui descrito.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de condições de câncer de cólon em um indivíduo, compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um composto ALRN

25 da fórmula (I)-(X), o qual em algumas formas de incorporação é um MSRE, ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

Em algumas formas de incorporação agonistas RE- β são úteis para tratar, prevenir, inibir, reduzir a incidência de, condições inflamatórias em um indivíduo. Em outra forma de incorporação agonistas RE- β desta invenção incluem *inter alia* 10d, 10f, 10l, ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação

35 relacionada.

Em algumas formas de incorporação, o tratamento pode compreender a administração de outros agentes que tratam

câncer de cólon, tais como, por exemplo, inibidores de absorção de colesterol baseados em azetidinona, ou outros, conforme conhecido por aqueles qualificados na arte. Em algumas formas de incorporação, tal tratamento pode preceder, ou seguir, aquele dos compostos ALRN desta invenção, ou ser simultâneo.

Condições induzidas por TPA:

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê métodos de 1) melhorar o perfil de lipídio de um indivíduo; 2) reduzir os níveis de lipídios circulantes em um indivíduo; 3) aumentar os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (LAD) em um indivíduo; 4) alterar as relações entre níveis de lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de alta densidade em um indivíduo; onde o dito indivíduo tem câncer de próstata e está sofrendo ou sofreu TPA, em que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um composto MSRE ou seu sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada. Em outra forma de incorporação, o composto MSRE é da fórmula (I-XI) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, o indivíduo está sofrendo ou sofreu TPA. Os termos "sofreu", "sofrendo"; e similares se referem, em uma forma de incorporação, a indivíduos que têm recentemente (dentro dos últimos 6 meses) ou que estão atualmente recebendo qualquer tratamento ou terapia conhecida no estado da arte para reduzir níveis de androgênio em geral ou níveis de testosterona em particular. Em outra forma de incorporação, os termos se referem a um indivíduo que recebeu previamente tal tratamento ou terapia por mais de 6 meses. Em uma forma de incorporação, o tratamento ou terapia é cirúrgico. Em outra forma de incorporação, o tratamento ou terapia é médico. Em outra forma de incorporação, o tratamento ou terapia elimina completamente um androgênio ou uma testosterona, ou os coloca abaixo de níveis detectáveis. Em outra forma de incorporação, a TPA é um efeito colateral de um tratamento ou terapia não

pretendendo reduzir os níveis de androgênio ou testosterona. Cada uma destas possibilidades representa uma forma de incorporação separada da presente invenção.

Em outra forma de incorporação, a TPA é usada para tratar câncer de próstata, para retardar a progressão de câncer de próstata, e para prevenir e/ou tratar o retorno de câncer de próstata, o que compreende administrar análogos de LHRH, anti-androgênios reversíveis (tal como bicalutamida ou flutamida), anti-estrogênios, drogas anti-câncer, inibidores de 5-alfa reductase, inibidores de aromatase, progestinas, moduladores seletivos de receptores de androgênio (MSRAs) ou agentes agindo através de outros receptores de hormônios nucleares. Em outra forma de incorporação, a TPA é administrada mensalmente, ou a cada 3°, 4°, 6° ou 12° mês. Em outra forma de incorporação, a TPA é administrada a cada duas semanas no primeiro mês, então a cada quatro semanas.

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê métodos incluindo administrar um composto MSRE a um indivíduo que tem câncer de próstata e está sofrendo ou sofreu TPA. Em uma forma de incorporação, o composto MSRE da presente invenção pode ser administrado antes da TPA. Em outra forma de incorporação, o composto MSRE da presente invenção pode ser administrado com a TPA. Em outra forma de incorporação, o composto MSRE da presente invenção pode ser administrado depois da TPA.

Em algumas formas de incorporação, os métodos desta invenção incluem administrar o composto MSRE desta invenção em combinação com a TPA, antes da TPA ou depois da TPA como um preventivo para todas as doenças nesta invenção. Em uma forma de incorporação o MSRE é administrado entre 1-2 semanas antes da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 2-4 semanas antes da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 1-2 meses antes da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 2-4 meses antes da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 4-6 meses antes da TPA. Em uma forma de incorporação o MSRE é administrado entre 1-2 semanas depois da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 2-4 semanas depois da

TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 1-2 meses depois da TPA. Em outra forma de incorporação o MSRE é administrado entre 2-4 meses depois da TPA. Em outra forma de incorporação que o MSRE é administrado entre 4-6 meses depois da TPA.

Em outras formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar qualquer doença, desordem, ou sintoma associado com TPA. Em outras formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar qualquer doença, desordem, ou sintoma associado com privação de androgênio. Em outras formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar qualquer doença, desordem, ou sintoma associado com privação de testosterona. Cada doença, desordem, ou sintoma representa uma forma de incorporação separada da presente invenção.

Doenças do Sistema Imunológico:

A ligação cruzada tem demonstrado ocorrer entre substâncias químicas endócrino-rompedoras e sinalização de citocina através de receptores de estrogênio, sugerindo um papel para os MSREs e/ou outros agentes ligantes a hormônios nucleares na modulação do sistema imunológico e/ou de doenças relacionadas.

Por exemplo, tamoxifeno, clomifeno e nafoxidina causam uma diminuição na viabilidade da linhagem de células de leucemia T-linfoblástica negativa a receptores de estrogênio CCRF/CEM, sugerindo um papel para os anti-estrogênios no tratamento clínico de leucemia.

A leucemia é um câncer maligno da medula óssea e do sangue e compreende doenças do tipo mielogenosas agudas ou crônicas, ou linfocíticas agudas ou crônicas.

O tratamento padrão para leucemia normalmente envolve quimioterapia e/ou transplante de medula óssea e/ou terapia de radiação. A quimioterapia normalmente envolve uma combinação de duas ou mais drogas anti-câncer, com combinações comuns incluindo citarabina com doxorubicina ou daunorubicina ou mitoxantrona ou tioguanina, mercaptopurina com metotrexato, mitoxantrona com etoposida, asparaginase com vincristina, daunorubicina e prednisona, ciclofosfamida com vincristina,

citarabina e prednisona, ciclofosfamida com vincristina e prednisona, daunorubicina com citarabina e tioguanina e daunorubicina com vincristina e prednisona.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de leucemia em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada ao indivíduo.

Em algumas formas de incorporação agonistas de RE- β são úteis para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de leucemia em um indivíduo. Em outra forma de incorporação agonistas RE- β desta invenção incluem *inter alia* 10d, 10f, 10l, ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação antagonistas de RE- α são úteis para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de leucemia em um indivíduo. Em algumas formas de incorporação, antagonistas RE- α desta invenção incluem *inter alia* 10m, 4a, 11f, ou 11g.

Em algumas formas de incorporação os ALRNs/MSRES desta invenção, que em uma forma de incorporação são agonistas de RE- β , são úteis para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de doenças, desordens ou condições inflamatórias em um indivíduo. Em outra forma de incorporação os agonistas de RE- β desta invenção incluem, *inter alia*, 10d, 10f, 10l, ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Doenças, Desordens ou Condições Neurológicas:

Os estrogênios podem ser protetores contra danos ao cérebro, neuro-degeneração, e declínio cognitivo. Os estrogênios também podem ser protetores dos neurônios corticais e hipocampus em danos isquêmicas e danos devido a ataques de epilepsia, e em algumas formas de incorporação, os agonistas de

receptores de estrogênio (RE) α podem cumprir um papel mais dominante mediando a neuro-proteção.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir, reduzir a incidência de, 5 doenças, desordens ou condições neurológicas em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto ALRN ou MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N- 10 óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

Em algumas formas de incorporação, o termo "neurológico" deve ser entendido como um termo incluindo ou pertencendo ao sistema nervoso central.

Em algumas formas de incorporação ambos agonistas 15 de RE- β e RE- α desta invenção são úteis para tratar, prevenir, inibir reduzir a incidência de condições inflamatórias em um indivíduo. Em uma forma de incorporação um agonista de RE- β desta invenção útil neste contexto inclui, *inter alia*, 10d, 10f, 10l, ou 20 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada. Em outra forma de incorporação um agonista de RE- α desta invenção útil neste contexto inclui, *inter alia*, 3v, 3b, 3k, ou 10x, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação, a desordem, 25 doença ou condição neurológica inclui uma doença demielinizante, tal como esclerose múltipla, polineuropatia demielinizante idiopática, polineuropatia demielinizante inflamatória crônica ou síndrome de Guillain-Barre. Em algumas formas de incorporação, a desordem, doença ou condição neurológica inclui isquemia 30 resultante do estreitamento de um vaso ou vasos sanguíneos que provêm o cérebro, infecção do sistema nervoso central, como, por exemplo, em meningites, ou encefalomielite, esclerose lateral amiotrófica (ELA), mal de Alzheimer, dor, mal de Huntington (MH), miastenia *gravis* (MG), demência fronto-temporal (DFT), derrame, 35 danos traumáticos do cérebro, degeneração retinal relacionada à idade, desordens de humor ou depressão, danos anóxicos/hipóxicos (por exemplo, ressuscitação cardíaco-pulmonar, afogamento), danos da

corda espinhal, atividade de ataque de epilepsia induzido por anestésico local, derrame isquêmico, neuro-degeneração isquêmica da retina, epilepsia, síndrome de Tourette, desordem obsessivo-compulsiva, danos ao SNC (por exemplo, nervo induzido por gás) 5 induzidos por droga, síndromes de dor crônica, desordens neuro-degenerativas agudas e crônicas (por exemplo, esclerose lateral, mal de Alzheimer, síndrome de demência da SIDA (AIDS), consumo habitual de cocaína, ou desordens neuro-degenerativas tal como hipoglicemia, paralisia cerebral, ataque isquêmico cerebral 10 passageiro, asfixia perinatal, psicose, mal de Parkinson, atrofia Olivopontocerebelar, e induzida por patogenia, por exemplo neuro-degeneração induzida por vírus tal como na síndrome de imunodeficiência adquirida e sua demência associada.

Será entendido que qualquer doença neurológica, 15 desordem ou condição que possa ser tratada ou melhorada com a administração de um composto ou composição desta invenção será considerada parte desta invenção.

Doenças oculares:

Os compostos desta invenção podem ser úteis para 20 o tratamento ou melhora de condições que afetam a retina neural. O estrogênio pode ter efeitos neuro-protetores na retina (veja-se por exemplo *Invest. Ophthalm Vis. Sci.* 38:1193-1202 (1997) e *Invest. Ophthalm Vis. Sci.* 44(7):3155-3162 (2003)), e os receptores de estrogênio são encontrados na retina interna bem como no 25 coróide (*Br. J. Ophthalmol.* 85:877-882 (2001)). Os ALRNs da presente invenção podem ser úteis no tratamento do olho para, ou proteger contra, isquemia local ou eventos degenerativos que incluem, mas não se limitam a, degeneração macular, glaucoma, retinopatia diabético, retinite pigmentosa e outras degenerações 30 retiniais resultando de defeitos genéticos, trauma ou exposição ambiental.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar doenças do olho selecionadas de glaucoma, glaucoma de alta tensão, glaucoma de tensão normal, corio- 35 retinopatia central, degeneração macular senil, orifício macular, catarata, catarata senil, hemorragia corio-retinal, oclusão de artéria ou veia retinal central, arteriosclerose de artéria

retinal, fotopsia, retinopatia diabética, atrofia corio-retinal, doenças neovasculares retinais e coroidais, catarata devido a remoção de ovário, catarata devido a FCT β , fibrose macular, membrana epi-retinal macular, rompimento retinal, descolamento
 5 retinal, retinite proliferante, degeneração retinal pigmentária, queratite, opacidade córnea, erosão córnea, descolamento do epitélio córneo, úlcera córnea, degeneração de células endoteliais córnea e distrofia ou perda de células endoteliais, distrofia ou degeneração córnea, querato-conjuntivite epidêmica, calazão (cisto
 10 meibomiano), irite, uveíte, doenças auto-imunes, corio-retinite, iridociclite, astenopia, estreitamento do campo visual devido a vários tipos de doenças, atrofia de nervo ótico, neurite ótica, neuropatia ótica isquêmica anterior, diminuição da atividade visual dinâmica, visão anormal de cores, erro refrativo,
 15 presbiopia, miopia, hiperopia, astigmatismo, doenças dos nervos centrais, psicose, histeria, doenças devido a desordens da glândula pituitária cerebral e desequilíbrio de hormônios, doenças devido a desordens de genes e doenças devido a desordens imunológicas, o método compreendendo administrar uma composição
 20 farmacêutica incluindo um composto ALRN ou MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

25 Em outra forma de incorporação, os métodos para tratar doenças do olho incluem administrar uma composição compreendendo os compostos desta invenção ao indivíduo, onde a composição está na forma de colírios, lavagens para olho, ungüentos, injeções conjuntivais, ou adsorventes para lentes de
 30 contato. Em outra forma de incorporação, os métodos para tratar doenças do olho incluem administrar uma composição compreendendo os compostos desta invenção na forma de um tablete, cápsula, líquido, xarope, injeção, ungüento, colírio, supositório, e similares, e administrada oramente, ou não-oramente, tal como
 35 injeção, localmente, tal como pingando no olho, etc. O ingrediente efetivo pode ser vaporizado e inalado, por exemplo pelo nariz, boca ou traquéia.

Em algumas formas de incorporação, os métodos para tratar doenças do olho incluem administrar uma composição compreendendo os compostos desta invenção e qualquer outro composto, que são úteis para tratar as condições indicadas, conforme conhecido no estado da arte.

Em algumas forma de incorporação, colírios e lavagens para olhos incluem compostos (I)-(X) desta invenção solubilizados em água, que são, em uma forma de incorporação, dissolvidos em água destilada esterilizada, salina esterilizada tamponada *Plus*, e/ou salina fisiológica. Em outra forma de incorporação, aditivos são adicionados incluindo excipientes, carreadores, controladores de pH, agentes isotônicos, preservativos, glutations, glicose, vários tipo de sais, estabilizadores, refrigerantes, anti-oxidantes, agentes anti-sépticos, ou qualquer combinação relacionada. Em outra forma de incorporação, os colírios e lavagens para olhos incluem hidróxipropilmetil celulose, carboximetil celulose ou seu sal de sódio, polipirrolidona, polivinilpirrolidona (esta é adicionada e aquecida), ou qualquer combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação, as combinações desta invenção têm baixa solubilidade em água. Em uma forma de incorporação, as combinações podem ser solubilizadas em água usando ciclodextrina. Em outra forma de incorporação, é usada α -ciclodextrina. Em outra forma de incorporação, é usada β -ciclodextrina. Em outra forma de incorporação, é usada γ -ciclodextrina. Em outra forma de incorporação, é usada β -ciclodextrina hidróxi-alquilada.

Câncer de bexiga:

O câncer de bexiga é o segundo tumor genito-urinário mais comum em populações humanas. Os MSREs têm demonstrado induzir apoptose em linhagens de células de câncer de bexiga, expressando receptores de estrogênio.

Em algumas formas de incorporação esta invenção provê um método para tratar, suprimir, reduzir a incidência ou severidade de, ou prolongar a remissão de câncer de bexiga em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto ALRN ou MSRE da fórmula

(I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

5 Em algumas formas de incorporação, de acordo com este aspecto da invenção, os métodos incluem administrar um ligante de RE- β , tal como, mas não se limitando a, compostos 10d, 10f, 10l, ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

10 As terapias existentes para câncer de bexiga podem ser combinadas com as terapias aqui providas, compreendendo cistectomia com ou sem administração de metotrexato, vinblastina, doxorubicina, ou cisplatina (M-VAC), ou outros conforme conhecido no estado da arte.

15 **Doenças ou desordens relacionadas aos ossos:**

 Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de uma doença ou desordem relacionada aos ossos em um indivíduo, compreendendo administrar um ALRN, que em algumas formas de incorporação é um
20 MSRE, desta invenção, ao indivíduo. Em uma forma de incorporação, é administrado ao indivíduo um ALRN/MSRE ou composição compreendendo o mesmo, em que o ALRN/MSRE é um composto da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico,
25 polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

 Em uma forma de incorporação, a doença ou desordem relacionada aos ossos é osteoporose, e os métodos da presente invenção para o tratamento e/ou prevenção de osteoporose,
30 redução da incidência, inibição, supressão, ou tratamento de osteoporose, ou em outra forma de incorporação, de osteoporose induzida por privação de androgênio, fratura dos ossos e/ou perda de densidade mineral dos ossos (DMO) em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o indivíduo é feminino, e em algumas formas de
35 incorporação, a doença ou desordem relacionada aos ossos ocorre em mulheres pós-menopausa. Em algumas formas de incorporação, o indivíduo é feminino, e a doença ou desordem relacionada aos ossos

acontece em mulheres com câncer de mama, ou outras condições neoplásticas. Em algumas formas de incorporação, o indivíduo é feminino, tem uma condição neoplástica e a doença ou desordem relacionada aos ossos é um subproduto de uma terapia para tratar a
5 condição neoplástica. De acordo com este aspecto, e em algumas formas de incorporação, o tratamento da doença ou desordem relacionada aos ossos é também supressiva, ou participa no tratamento da condição neoplástica no indivíduo. Em outra forma de incorporação, o indivíduo é feminino, e a doença ou desordem
10 relacionada aos ossos é resultado do envelhecimento do indivíduo.

Em uma forma de incorporação, o indivíduo é masculino, e em algumas formas de incorporação, a doença ou desordem relacionada aos ossos acontece em função da idade avançada ou andropausa no indivíduo. Em algumas formas de
15 incorporação, o indivíduo é masculino, e a doença ou desordem relacionada aos ossos acontece em homens com câncer de próstata, ou outras condições neoplásticas. Em algumas formas de incorporação, o indivíduo é masculino, tem uma condição neoplástica e a doença ou desordem relacionada aos ossos é um
20 subproduto de uma terapia para tratar a condição neoplástica. Em algumas formas de incorporação, de acordo com este aspecto, a terapia é terapia de privação de androgênio (TPA). Em algumas formas de incorporação, o tratamento da doença ou desordem relacionada aos ossos é também supressiva, ou participa do
25 tratamento da condição neoplástica no indivíduo.

A perda óssea devido a excesso de glucocorticóide é difusa, afetando ambos ossos corticais e cancelosos, com uma predileção para o esqueleto axial. Fraturas espontâneas das vértebras ou costelas são, então, manifestações freqüentemente
30 apresentadas pela desordem. Uma característica cardinal da osteoporose induzida por glucocorticóides é a diminuição da formação dos ossos. Além do mais, pacientes que às vezes recebem terapia de glucocorticóides por longo tempo desenvolvem colapso da cabeça femoral (osteonecrose).

35 Em algumas formas de incorporação, os MSREs desta invenção são úteis para tratar osteoporose induzida por glucocorticóides em um indivíduo. Em algumas formas de

incorporação, os MSREs são úteis para prevenir, melhorar, tratar, suprimir, retardar a incidência de, reduzir a severidade de, perda óssea em um indivíduo, associado com a administração de glucocorticóides ao indivíduo. Em algumas formas de incorporação, o glucocorticóide é qualquer composto conhecido no estado da arte, compreendendo, *inter-alia*, hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, ou qualquer combinação relacionada.

A osteoporose é uma doença sistêmica do esqueleto, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração do tecido dos ossos, com um aumento conseqüente da fragilidade dos ossos e susceptibilidade a fraturas. Em pacientes osteoporóticos, a força dos ossos é anormal, com um resultante aumento no risco de fraturas. A osteoporose esvazia o cálcio e o colágeno de proteína regularmente encontrados nos ossos, resultando em qualidade anormal dos ossos ou densidade dos ossos diminuída. Os ossos que são afetados pela osteoporose podem fraturar com apenas uma pequena queda ou dano que normalmente não causaria uma fratura dos ossos. A fratura pode ser na forma de rachadura (como em uma fratura de quadril) ou colapso (como em uma fratura de compressão da espinha). A espinha, quadris, e pulsos são áreas comuns de fratura dos ossos com osteoporose, embora as fraturas também possam acontecer em outras áreas do esqueleto.

A DMO é um cálculo medido da verdadeira massa dos ossos. A quantidade absoluta de osso conforme medido pela densidade mineral óssea (DMO) geralmente se correlata com a força dos ossos e sua habilidade em agüentar peso. Medindo-se a DMO, é possível predizer a incidência de fraturas da mesma maneira que medir a pressão sangüínea pode ajudar a predizer a incidência de derrame.

A DMO em uma forma de incorporação pode ser medida através de técnicas conhecidas de mapeamento do conteúdo mineral ósseo. A densidade óssea do quadril, espinha, pulso, ou calcânhar pode ser medida por uma variedade de técnicas. O método preferido de medida de DMO é a densitometria de raios-X de dupla energia (DXD). A DMO do quadril, espinha antero-posterior (AP),

espinha lateral, e pulso pode ser medida usando esta tecnologia. A medição em qualquer local prediz a incidência global de fratura, mas a informação de um local específico é o melhor preditor de fratura naquele local. A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) também é usada para medir a DMO da espinha. Veja-se por exemplo, *"Nuclear Medicine: Quantitative Procedures"* por Wahner H.W., Dunn W.L., Thorsen H.C., et al., publicado por Toronto Little, Brown & Co., 1983, (veja-se as páginas 107-132). Um artigo intitulado *"Assessment of Bone Mineral Part 1"* apareceu no *Journal of Nuclear Medicine*, pp. 1134-1141, (1984). Outro artigo intitulado *"Bone Mineral Density of the Radius"* apareceu no Vol. 26, nº 11, (1985) *Nov. Journal of Nuclear Medicine* às pp. 13-39. Resumos do uso de câmeras gama para medições do conteúdo mineral ósseo são (a) S. Hoory et al., *Radiology*, Vol. 157(P), pág. 87 (1985), e (b) C.R. Wilson et al., *Radiology*, Vol. 157(P), pág. 88 (1985).

A presente invenção provê, em uma forma de incorporação, um método seguro e efetivo para tratar, prevenir, suprimir, inibir ou reduzir o risco de desenvolvimento de osteoporose e/ou perda de DMO. Em uma forma de incorporação, os métodos incluem o uso no tratamento de indivíduos masculinos que sofrem de câncer de próstata, tendo um risco elevado de desenvolvimento de osteoporose induzida por privação de androgênio. Em outra forma de incorporação, os métodos são empregados em indivíduos femininos, durante a menopausa. Em outra forma de incorporação, os métodos incluem o uso no tratamento em indivíduo feminino sofrendo de osteoporose pós-menopausa. Em outra forma de incorporação, o indivíduo feminino é geneticamente predisposto ao desenvolvimento de osteoporose. Em outra forma de incorporação, o indivíduo feminino desenvolveu osteoporose como resultado de tomar um medicamento, por exemplo, Depo-Provera. Em uma forma de incorporação, o indivíduo é um indivíduo mamífero, ou em outra forma de incorporação, o indivíduo é um indivíduo humano.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs/MSREs e/ou composições aqui apresentadas são efetivas para tratar, suprimir ou inibir osteopenia acompanhada de perda dos ossos. "Osteopenia" se refere, em uma forma de incorporação, à calcificação ou

densidade dos ossos diminuída. Em uma forma de incorporação, o termo engloba todos os sistemas do esqueleto nos quais tal condição é notada.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê um método para reduzir a incidência, inibir, suprimir, e tratar osteoporose, fraturas dos ossos e/ou perda de densidade mineral dos ossos (DMO) em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto ALRN/MSRE da fórmula (I)-(X), ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, 5 metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto 10 farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para reduzir assim a incidência, inibir, suprimir, e tratar osteoporose, fraturas ósseas e/ou perda de densidade mineral dos ossos (DMO) no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, as doenças ou 15 condições relacionadas aos ossos sendo tratadas com os ALRNs, tal como o MSREs desta invenção, são resultado de terapia de privação de androgênio, que em uma forma de incorporação, é executada em um paciente masculino com câncer de próstata. Em outra forma de 20 incorporação, as doenças ou condições relacionadas aos ossos sendo tratadas com os MSREs desta invenção são resultado de andropausa, em um indivíduo macho envelhecido, ou em outra forma de incorporação, em um indivíduo masculino com uma desordem endócrina que resulta em produção diminuída de androgênio. Em outra forma de 25 incorporação, as doenças ou condições relacionadas aos ossos sendo tratadas com os ALRNs/MSREs desta invenção, são resultado de menopausa, em mulheres. Em outra forma de incorporação, as doenças ou condições relacionadas aos ossos sendo tratadas com os MSREs desta invenção são resultado de uma desordem endócrina em 30 mulheres, ou em outra forma de incorporação, um subproduto da manipulação hormonal, contracepção, ou outros.

Em uma forma de incorporação, o MSRE usado para 35 tratar, prevenir, inibir, etc., doenças ou condições relacionadas aos ossos é baseado na sua atividade farmacológica conforme demonstrado em estudos de ligação a receptores, trans-ativação de receptores de estrogênio, em estudos *in vitro* de osteoblasto e de atividade de osteoclasto, e em estudos *in vivo*.

Em algumas formas de incorporação os ligantes de RE- α são úteis para tratar, prevenir, inibir doenças ou condições relacionadas aos ossos. Em outra forma de incorporação os ligantes de RE- α desta invenção incluem *inter alia* 3v, 3b, 3k, ou 10x, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Doenças Relacionadas aos Hormônios:

Em algumas formas de incorporação esta invenção provê um método para tratar, prevenir, suprimir, retardar ou diminuir a severidade, de uma doença relacionada aos hormônios.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar e/ou prevenir, etc., condições pós-menopausa, ou pós-andropausa.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar e/ou prevenir, etc., doenças, desordens ou condições que surgem como resultado da manipulação de hormônios ou doenças endócrinas, resultando em níveis de hormônio circulante diminuídos ou ab-rogados, por exemplo, níveis de estrogênio ou androgênio diminuídos ou ab-rogados.

Tais doenças, doenças ou condições podem incluir *flashes* (ondas) de calor, suores noturnos, perda de libido, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão, depressão, ansiedade, desordens gastro-intestinais, ou qualquer combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação, tais doenças, desordens ou condições surgem como resultado de menopausa, andropausa, terapia de privação de androgênio, ou outras terapias para condições relacionadas, por exemplo, ao tratamento de câncer de mama ou de próstata, em fêmeas ou machos, respectivamente.

Em algumas formas de incorporação, o tratamento para condições associadas com terapia de privação de androgênio pode incluir tratamento ou melhora de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia, osteoporose, massa diminuída dos músculo magros, depressão e outras mudanças de humor, perda de libido, e deficiência orgânica erétil nestes indivíduos.

Em algumas formas de incorporação, a doença ou condição dependente dos hormônios que podem ser afetadas pelos métodos e/ou uso dos ALRNs, que em algumas formas de incorporação são MSREs e/ou composições desta invenção, incluem cânceres

dependentes de hormônios do sexo (por exemplo, câncer de próstata, câncer uterino, câncer de mama, tumor de glândula pituitária e similares), hipertrofia prostática, endometriose, histeromioma, puberdade precoce, dismenorréia, amenorréia, síndrome pré-menstrual, síndrome ovariana multilocular, síndrome ovariana policística, retorno pós-operatório dos cânceres acima mencionados, dwarfismo, mal de Alzheimer, perturbação climatérica, reclamações indefinidas, metástase dos cânceres acima mencionados, doenças dependentes de hormônios do sexo tal como desordem de metabolismo de cálcio/fósforo dos ossos, e similares, contracepção, infertilidade, ou outras doenças e/ou condições que se desenvolvem, como consequência das doenças/condições/síndromes aqui listadas.

Em uma forma de incorporação, o câncer sendo tratado, prevenido, suprimido, etc., é câncer de mama. Isto inclui mas não se limita a câncer de mama sensível a hormônios, refratário a hormônios, ou metastático. Em uma forma de incorporação, o câncer de mama surge no revestimento dos dutos de leite da mama (carcinoma ductal), ou nos lóbulos onde o leite da mama é produzido (carcinoma lobular). Outras formas de câncer de mama incluem câncer de mama inflamatório e câncer de mama periódico. Câncer de mama inflamatório é um tipo raro, mas muito sério, agressivo, de câncer de mama.

Em uma forma de incorporação, o termo "câncer de mama" se refere a uma condição caracterizada pela proliferação rápida anômala de células anormais em uma ou ambas as mamas de um indivíduo. As células anormais são freqüentemente chamadas de "células neoplásticas", que se referem, em algumas formas de incorporação, a células transformadas que podem formar um tumor sólido. O termo "tumor", em algumas formas de incorporação, se refere a uma massa anormal ou população de células (isto é, duas ou mais células) que resultam da divisão excessiva ou anormal de células, sejam malignas ou benignas, e células pré-cancerosas e cancerosas. Tumores malignos são distintos dos crescimentos ou tumores benignos porque, além da proliferação celular descontrolada, eles podem invadir tecidos circunvizinhos e podem apresentar metástase.

No câncer de mama, as células neoplásticas podem ser identificadas somente em uma ou ambas as mamas e não em outro tecido ou órgão, em uma ou ambas as mamas e em um ou mais tecidos ou órgãos adjacentes (por exemplo, nó linfático), ou em uma mama e um ou mais tecidos ou órgãos não-adjacentes aos quais as células de câncer de mama têm metástase.

O termo "invasão", em algumas formas de incorporação, se refere à expansão de células cancerosas em tecidos circunvizinhos adjacentes. O termo "metástase", em algumas formas de incorporação, se refere a um processo no qual as células de câncer viajam de um órgão ou tecido para outro órgão ou tecido não-adjacente. As células de câncer na(s) mama(s) podem se espalhar para tecidos e órgãos de um indivíduo, e reciprocamente, as células de câncer de outros órgãos ou tecidos podem invadir ou sofrer metástase para uma mama. As células cancerosas da(s) mama(s) podem invadir ou sofrer metástase para qualquer outro órgão ou tecido do corpo. As células de câncer de mama freqüentemente invadem células do nó linfático e/ou sofrem metástase para o fígado, cérebro e/ou ossos e espalham o câncer nestes tecidos e órgãos.

Em algumas formas de incorporação, os ALRNs, que em algumas formas de incorporação desta invenção são MSREs e/ou composições compreendendo os mesmos, desta invenção, são úteis para afetar/tratar/suprimir etc. câncer de próstata, câncer ovariano, câncer cervical, câncer cervical uterino, carcinoma endometrial, câncer de vulva ou câncer de mama.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs, que em algumas formas de incorporação desta invenção são MSREs e/ou composições incluindo os mesmos, podem ser usados para a profilaxia ou tratamento das doenças dependentes de hormônio acima mencionadas.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para suprimir, inibir, reduzir o risco de desenvolver, prevenir ou tratar um indivíduo com carcinoma endometrial, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo uma composição desta invenção, em uma quantidade efetiva para

suprimir, inibir, reduzir o risco de desenvolver, prevenir ou tratar carcinoma endometrial no dito indivíduo.

Em algumas formas de incorporação, os ALRNs, que em algumas formas de incorporação desta invenção são MSREs desta invenção, são úteis para tratar carcinoma endometrial, ou, em outra forma de incorporação, câncer de mama, ou em outra forma de incorporação, qualquer doença, condição ou desordem relacionada a hormônios, devido à superprodução ou produção desregulada de estrogênio. De acordo com este aspecto da invenção, e em uma forma de incorporação, tal doença, condição ou desordem pode ser afetada positivamente pela administração de um ALRN, que em algumas formas de incorporação desta invenção é um MSRE, que é escolhido baseado em sua atividade farmacológica conforme demonstrado em estudos de ligação a receptores, trans-ativação de receptores de estrogênio, em estudos *in vitro* de osteoblasto e atividade de osteoclasto, e em estudos *in vivo*.

Em algumas forma de incorporação, os antagonistas de RE- α são úteis para tratar, suprimir, inibir ou reduzir câncer de mama e câncer endometrial. Em outra forma de incorporação, o RE- β apresentou proliferação aumentada de epitélio mamário sugerindo que o RE- β regula o crescimento da glândula mamária, e os agonistas de RE- β reduziriam o crescimento da glândula mamária. Também, os ligantes seletivos de RE- β têm atividade anti-estrogênica e assim previnem as ações dos estrogênios no crescimento de carcinoma mamário, e são úteis em suas aplicações, e representam formas de incorporação desta invenção.

Em uma forma de incorporação tais antagonistas de RE- α desta invenção incluem *inter alia* 10m, 4a, 11f ou 11g. Em outra forma de incorporação, tais agonistas de RE- β incluem *inter alia* 10d, 10f, 10l ou 11p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para suprimir, inibir, reduzir o risco de desenvolver, prevenir ou tratar um indivíduo com síndrome ovariana policística, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto ou composição desta invenção, em uma quantidade efetiva

para suprimir, inibir, reduzir o risco de desenvolver, prevenir ou tratar síndrome ovariana policística no dito indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para suprimir, inibir, retardar o desenvolvimento ou prevenir diabetes, câncer de mama, carcinoma endometrial ou doenças cárdio-vasculares em um indivíduo feminino sofrendo de síndrome ovariana policística, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto ou composição desta invenção, em uma quantidade efetiva para suprimir, inibir, retardar o desenvolvimento, ou prevenir diabetes, câncer de mama, carcinoma endometrial ou doenças cárdio-vasculares no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs, que em uma forma de incorporação são MSREs e/ou composições incluindo os mesmos, podem ser usados para a profilaxia ou tratamento de disfunção sexual.

Em uma forma de incorporação, a disfunção sexual tratada pelos métodos com os ALRNs, que em uma forma de incorporação são MSREs e/ou composições desta invenção, ocorre em homens, e em outra forma de incorporação, inclui, na disfunção principal, erétil, desordens orgásmicas masculinas, desejo sexual inibido ou hipo-ativo, e priapismo. Desejo sexual inibido ou hipo-ativo se refere a uma diminuição de desejo, ou interesse, na atividade sexual e pode ser o resultado de uma variedade de causas, compreendendo doenças físicas, depressão, anormalidade hormonal ou medicamentos que afetam a libido.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs, que em uma forma de incorporação são MSREs e/ou composições compreendendo os mesmos, podem ser usados para a profilaxia ou tratamento de disfunção sexual em mulheres. Em uma forma de incorporação, as mulheres estão na pré-menopausa. Em uma forma de incorporação, as mulheres são mulheres na pós-menopausa. De acordo com este aspecto da invenção, e em uma forma de incorporação, os ALRNs, que em uma forma de incorporação são MSREs e/ou composições compreendendo os mesmos, podem ser usados para a profilaxia ou tratamento de sintomas associados com a privação de estrogênio da menopausa, tal como secura/falta de lubrificação vaginal e a conseqüente dor associada com a relação, que pode ser bastante associada por sua

vez com a diminuição do desejo sexual. Também é provável que outros sintomas da pós-menopausa tais como suores noturnos, *flashes* (ondas) de calor, insônia, depressão, nervosismo, incontinência urinária, irritabilidade e ansiedade sejam
5 associados com a diminuição do desejo sexual, e podem ser tratados com os ALRNs, que em uma forma de incorporação são MSREs desta invenção e/ou composições compreendendo os mesmos.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê um contraceptivo, e/ou um método para seu uso, o contraceptivo
10 incluindo uma composição compreendendo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação
15 relacionada. Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para prover contracepção pós-coito administrando-se a composição compreendendo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente
20 aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação esta invenção provê um método para tratar um indivíduo sofrendo de condições pós-menopausa, o dito método incluindo a etapa de administrar ao dito
25 indivíduo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE e/ou seu sal farmacêuticamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação esta invenção provê um método para suprimir, inibir ou reduzir o risco de
30 condições pós-menopausa, o dito método compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE e/ou seu sal farmacêuticamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
35 um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em indivíduos femininos, ou em outra forma de incorporação,

em indivíduos humanos masculinos. Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em um indivíduo masculino tendo câncer de próstata, compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para assim tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo nos ditos indivíduos humanos masculinos.

Em uma forma de incorporação, o termo "*flashes* (ondas) de calor" se refere ao seguinte: sentimento súbito de calor na parte superior ou em todo o corpo, rubor da face e pescoço, grandes manchas vermelhas que aparecem no tórax, costas e braços, suor pesado, grande resfriamento, etc.

Será entendido que qualquer doença, desordem ou condição dependente de hormônios do sexo pode ser tratada pelos métodos desta invenção, usando os MSREs/composições desta invenção.

Em uma forma de incorporação, os *flashes* (ondas) de calor podem ser tratados com qualquer MSRE tendo uma estrutura caracterizada por quaisquer das fórmulas aqui descritas. Em uma forma de incorporação, os *flashes* (ondas) de calor podem ser tratados, prevenidos, aliviados com os seguintes MSREs escolhidos, baseado na sua atividade farmacológica conforme demonstrado em estudos de ligação a receptores, trans-ativação de receptores de estrogênio, em estudos *in vitro* de osteoblasto e atividade de osteoclasto, e em estudos *in vivo*

Em algumas formas de incorporação os agonistas de RE- α e/ou agonistas de RE- β são úteis para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco condições pós-menopausa tais como *flashes* (ondas) de calor, suores quentes, suores noturnos, rubor quente, ansiedade de e/ou depressão. Em outra forma de incorporação os agonistas de RE- α desta invenção incluem *inter*

alia 3v, 3b, 3k ou 10x, ou qualquer combinação relacionada. Em outra forma de incorporação os agonistas RE- β desta invenção incluem *inter alia* 10d, 10f, 10l ou 11p, listados na tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

5 Os *flashes* (ondas) de calor são mediados por ambos RE- α e RE- β . Para superar isto, os agonistas seletivos ao tecido de ambas as isoformas podem ser usados. Em algumas formas de incorporação, os efeitos colaterais associados com alguns agonistas de RE- α tais como trombo-embolismo, carcinogênese
10 mamária e câncer uterino, podem ser obviados pela seleção de agonistas de RE- β específicos para esta indicação.

Doenças Córdio-vasculares e Obesidade:

As células córdio-vasculares, bem como os tecidos de reprodutivos, ossos, fígado, e cérebro, expressam tanto os
15 receptores de estrogênio conhecidos, receptor- α de estrogênio (RE- α) e receptor- β de estrogênio (RE- β). Estes receptores são alvos importantes para o estrogênio endógeno, terapias de substituição de estrogênio (TSE), e agonistas de estrogênio farmacológicos. Complexos de receptores de estrogênio-estrogênio servem como
20 fatores de transcrição que promovem a expressão de gene com uma gama extensiva de efeitos vasculares, incluindo regulação do tom vaso-motor e resposta a danos, que podem ser protetores contra o desenvolvimento de artero-esclerose e doenças isquêmicas. Os receptores de estrogênio em outros tecidos, tal como do fígado,
25 podem mediar tanto os efeitos benéficos (por exemplo, mudanças na expressão de gene de apoproteína que melhora o perfil de lipídios) como os efeitos adversos (por exemplo, aumento na expressão de gene de proteínas de coagulação e/ou diminuição das proteínas fibrinolíticas). São reconhecidos dois efeitos vasculares gerais
30 mediados por estrogênio. A vaso-dilatação rápida, passageira, ocorre dentro de alguns minutos depois da exposição ao estrogênio, independentemente de mudanças na expressão de gene. Os efeitos de longo termo do estrogênio na vasculatura, tais como aqueles relacionados à limitação do desenvolvimento de lesões de artero-
35 escleróticas ou danos vasculares, ocorrem durante horas e até dias depois do tratamento de estrogênio e têm como característica suas

alterações na expressão vascular dos genes. A progesterona e outros receptores hormonais também são expressos na vasculatura.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, reduzir o risco de mortalidade de doenças cárdio-vasculares e/ou cérebro-vasculares em um indivíduo, compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação os agonistas de RE- β são úteis para tratar, prevenir, reduzir o risco de mortalidade de doenças cérebro-vasculares e/ou cárdio-vasculares em um indivíduo. Em outra forma de incorporação os agonistas de RE- β desta invenção incluem *inter alia* 10d, 10f, que 10l ou 11p listados na Tabela 1 ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, as doenças cárdio-vasculares incluem, *inter alia*, artero-esclerose das artérias coronárias, angina peitoral, e infarto do miocárdio. Em uma forma de incorporação, as doenças cérebro-vasculares incluem, *inter alia*, artero-esclerose das artérias intracraniais ou extracraniais, derrame, síncope, e ataques isquêmicos passageiros.

Em uma forma de incorporação, os métodos/compostos/composições desta invenção são úteis para tratar um indivíduo tendo um ou mais fatores de risco para doenças cárdio-vasculares ou cérebro-vasculares, tais como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes, fumo de cigarros, histórico prévio ou familiar de doenças das artérias coronárias, doenças cérebro-vasculares, e doenças cárdio-vasculares. A hipercolesterolemia é tipicamente definida como uma concentração total de colesterol de soro maior que aproximadamente 5,2 mmol/L (cerca de 200 mg/dL). Em algumas formas de incorporação, os fatores de risco podem incluir hipertensão (especialmente com pressões sistólicas maiores que 160 mmHg), doenças cardíacas, ataques isquêmicos passageiros, diabetes mellitus, obstrução da carótida, e doenças das células "foicinha" (falciformes).

Obesidade, um estilo de vida sedentário, uso de tabaco, consumo de álcool, colesterol de soro e níveis de lipídios elevados também podem ser fatores de risco para doenças cérebro-vasculares.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê
5 um método para melhorar um perfil de lipídios em um indivíduo, compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto
10 farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, melhorando assim o perfil de lipídios no dito indivíduo.

Em algumas formas de incorporação, a frase
"melhorar um perfil de lipídios" pode se referir à diminuição dos
15 níveis de lipídio circulante, diminuição da formação de placas na vasculatura, alteração das relações de LAD/LBD circulante, diminuição dos níveis de colesterol circulante, prevenir a acumulação de lipídios na vasculatura, ou qualquer combinação relacionada, ou outros efeitos terapêuticos relacionados, como
20 será apreciado por aqueles qualificados na arte.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê ALRNs/MSREs para reduzir a massa de gordura em um indivíduo. Em outra forma de incorporação o composto é uma pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente
25 aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, dos ALRNs/MSREs aqui descritos, ou uma composição incluindo os mesmos.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um ALRN, que em uma forma de incorporação é um
30 composto MSRE desta invenção, ou sua pró-droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição incluindo o mesmo, para tratar obesidade ou diabetes associadas
35 com uma síndrome metabólica em um indivíduo

Em outra forma de incorporação, o indivíduo tem um desequilíbrio hormonal, desordem, ou doença. Em outra forma de

incorporação o indivíduo tem menopausa, ou em outra forma de incorporação, o indivíduo tem andropausa, ou declínio de androgênio relacionado à idade em um indivíduo masculino.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção
5 provê o uso de um ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE conforme descrito para aumentar a massa magra em um indivíduo. Em uma forma de incorporação o indivíduo tem um
desequilíbrio hormonal, desordem, ou doença. Em outra forma de
incorporação o indivíduo tem uma doença aqui listada, que é
10 negativamente impactada pela obesidade ou pela presença de maior massa de gordura, ou em outra forma de incorporação, é positivamente afetada pelo aumento da massa magra no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a
15 incidência de obesidade em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN, que em uma forma de incorporação é um MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, éster, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou
20 qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a incidência de obesidade no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, o ALRN, que em uma forma de incorporação é um composto MSRE, quando administrado,
25 altera os níveis de leptina em um indivíduo. Em outra forma de incorporação, o composto ALRN/MSRE diminui os níveis de leptina. Em outra forma de incorporação, o composto ALRN/MSRE aumenta os níveis de leptina em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, os ALRNs/MSREs efetuam a circulação, ou em outra forma de
30 incorporação, os níveis de tecido de leptina. Em uma forma de incorporação, o termo 'níveis de leptina' se refere ao nível de soro de leptina.

Como a leptina está implicada no controle do apetite, perda de peso, ingestão de comida, e gasto de energia,
35 modular e/ou controlar os níveis de leptina é uma abordagem terapêutica útil para prevenir, tratar, inibir ou reduzir a incidência de obesidade em indivíduo sofrendo de obesidade.

Modular o nível de leptina pode resultar em uma perda de apetite, redução da ingestão de comida, e um aumento no gasto de energia do indivíduo, e assim pode contribuir para o controle e tratamento da obesidade.

5 O termo "obesidade" é definido, em uma forma de incorporação, como um aumento do peso do corpo além do limite do esqueleto e das exigências físicas, como resultado do acúmulo excessivo de gordura no corpo.

10 O termo "doença metabólica associada com a obesidade" se refere, em uma forma de incorporação, a uma doença que resulta da, é uma consequência da, é exacerbada pela, ou é secundária da obesidade. Exemplos não-limitativos de tais doenças são a osteo-artrite, diabetes *mellitus* tipo II, aumento da pressão sangüínea, derrame, e doenças do coração.

15 O termo "diabetes", em uma forma de incorporação, se refere a uma falta relativa ou absoluta de insulina que leva a um metabolismo descontrolado de carbo-hidratos. A maioria dos pacientes pode ser classificada clinicamente como tendo diabetes *mellitus* dependente de insulina (DMDI ou diabetes Tipo-1) ou
20 diabetes *mellitus* não-dependente de insulina (DMNDI ou diabetes Tipo-II).

O termo "pressão sangüínea aumentada" ou "hipertensão" se refere, em outras formas de incorporação, a uma pressão sangüínea repetidamente alta acima de 140 por 90 mmHg. A
25 pressão sangüínea cronicamente elevada pode causar modificações dos vasos sangüíneos na parte de trás dos olhos, inchaço do músculo do coração, falha renal, e lesão cerebral.

O termo "derrame" se refere, em outras formas de incorporação, ao dano das células dos nervos no cérebro devido à
30 provisão insuficiente de sangue causada por um vaso sangüíneo rompido ou um coágulo de sangue. O termo "doença do coração", em outras formas de incorporação, se refere a um mau funcionamento na função normal e atividade do coração, incluindo parada cardíaca.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSRES
35 conforme aqui descritos, compensam a massa magra versus a acumulação de gordura, que podem ser aplicados em quaisquer das condições para as quais os métodos desta invenção são aplicáveis.

De acordo com este aspecto da invenção, e em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção podem ser co-administrados com adrenérgicos, anti-adrenérgicos, anti-androgênicos, anti-anginais, anti-hiperlipidêmicos, anti-hiperlipoproteínêmicos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antagonistas de aldosterona, amino-ácidos, reguladores de glicose do sangue, cárdio-protetores, agentes cárdio-vasculares; agonistas e antagonistas colinérgicos, desativadores ou inibidores de colinesterase, inibidores de enzimas, detritívoros radicais livres de oxigênio, hormônios, agentes anti-hipocolesterolêmicos, agentes hipolipidêmicos, agentes hipotensivos, agentes imunizantes, imunostimulantes, abridores de canal de potássio, tratamentos pós-trauma na cabeça e pós-derrame, prostaglandinas, bloqueadores de canal de sódio e cálcio, hormônios e inibidores tireóides, etc.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para promover, aumentar ou facilitar a perda de peso em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE conforme aqui descrito e/ou um análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para promover, aumentar ou facilitar a perda de peso no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir o apetite de um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir o apetite do indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para alterar a composição do corpo de um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto

farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para alterar a composição do corpo do indivíduo. Em uma forma de incorporação, alterar a composição do corpo compreende
5 alterar a massa magra do corpo, a massa do corpo livre de gordura do indivíduo, ou uma combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para alterar a massa magra do corpo ou massa do corpo livre de gordura de um indivíduo, compreendendo a etapa
10 de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para alterar a
15 massa do corpo livre de gordura ou massa magra do corpo do indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para converter gordura em músculos magros em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um
20 ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, éster, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para converter gordura em músculos magros no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para tratar uma desordem metabólica associada com obesidade em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente
30 aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para tratar a desordem metabólica associada com obesidade no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para prevenir, suprimir, inibir ou reduzir uma desordem metabólica associada à obesidade em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao indivíduo um modulador
35

seletivo de receptor de estrogênio ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer
5 combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a desordem metabólica associada à obesidade no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, a desordem metabólica associada com obesidade é hipertensão. Em outra forma
10 de incorporação, a desordem é osteo-artrite. Em outra forma de incorporação, a desordem é diabetes *mellitus* ou diabetes Tipo II. Em outra forma de incorporação, a desordem é aumento da pressão sangüínea. Em outra forma de incorporação, a desordem é derrame. Em outra forma de incorporação, a desordem é uma doença do
15 coração.

Em outra forma de incorporação, esta invenção se relaciona a um método para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir adipogênese em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo,
20 derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrate, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade efetiva para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir adipogênese no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, o ALRN ou MSRE é útil para a) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir obesidade; b) promover, aumentar ou facilitar perda de peso; c) diminuir, suprimir, inibir ou reduzir apetite; d) alterar a composição do corpo; e) alterar a massa de corpo livre de gordura
30 ou massa magra do corpo; f) converter gordura em músculos magros; g) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir uma desordem metabólica associada com obesidade, por exemplo hipertensão, osteo-artrite, diabetes Tipo II ou diabetes *mellitus*, pressão sangüínea aumentada, derrame, ou doenças do coração; h) diminuir,
35 suprimir, inibir ou reduzir adipogênese; e/ou i) alterar o nível de leptina.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs desta invenção encontram utilidade em tratar ou parar a progressão, ou tratar sintomas, de diabetes. Em uma forma de incorporação, a administração dos ALRNs ou MSREs como aqui descritos a um indivíduo com risco de diabetes, ou em outras formas de incorporação, outras doenças metabólicas, pode alterar a progressão da doença, ou em outra forma de incorporação, prevenir a doença, ou em outra forma de incorporação, reduzir a severidade, ou em outras formas de incorporação, reduzir os sintomas associados com a doença. Em uma forma de incorporação, o tratamento é iniciado na primeira indicação de um fator de risco, ou em outra forma de incorporação, com evidência de fases iniciais da doença, como será apreciado por aqueles qualificados na arte. Por exemplo, e em uma forma de incorporação, o tratamento de um indivíduo pode ser iniciado com o indivíduo apresentando hiperinsulinemia, ou em outra forma de incorporação, diabetes gestacional, ou em outra forma de incorporação, hiperglicemia, ou em outra forma de incorporação, tolerância prejudicada à glicose, etc., como será apreciado por aqueles qualificados na arte.

Em outra forma de incorporação, os ALRNs ou MSREs como aqui descritos são úteis para tratar a co-morbidez relacionada ao diabetes. Estas condições incluem: hipertensão, doenças cérebro-vasculares, doenças das artérias coronárias artero-escleróticas, degeneração macular, retinopatia diabética (doença dos olhos) e cegueira, cataratas, inflamação sistêmica (caracterizada por elevação dos marcadores inflamatórios tais como taxa de sedimentação de eritrócitos ou de proteína C-reativa), defeitos do nascimento, gravidez relacionada a diabetes, pré-eclampsia e hipertensão na gravidez, doenças dos rins (insuficiência renal, falha renal etc.), doenças dos nervos (neuropatia diabético), infecções fungais superficiais e sistêmicas, parada cardíaca congestiva, gota/hiper-uricemia, obesidade, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doenças do fígado gorduroso (esteato-hepatite não-alcoólica, ou EHNA), e doenças de pele relacionadas ao diabetes, tais como necrobiose lipoidica diabetorum (NLD), bolhas de diabetes (*Bullosis*

Diabeticorum), xantomatose eruptiva, esclerose digital, granuloma anular disseminado, e acantose *nigricans*

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para a) tratar, prevenir, suprimir ou inibir artero-esclerose b) tratar, prevenir, suprimir, inibir danos ao fígado devido a depósitos de gordura compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um ALRN ou MSRE como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, éster, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição incluindo o mesmo, em uma quantidade efetiva para tratar, prevenir ou inibir artero-esclerose e danos ao fígado devido a depósitos de gordura.

Em uma forma de incorporação, os ALRNs ou MSRES como aqui descritos são úteis para a) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir artero-esclerose; b) tratar, prevenir, suprimir ou inibir danos ao fígado devido a depósitos de gordura.

Em uma forma de incorporação a artero-esclerose se refere a uma doença lenta, complexa, que pode começar com danos à camada mais interna das artérias. Em outra forma de incorporação as causas de dano à parede arterial podem incluir a) níveis elevados de colesterol no sangue; b) pressão alta; c) fumo de tabaco d) diabetes. Em outra forma de incorporação, a condição é tratável em um fumante, apesar do fato que o fumo de tabaco pode piorar grandemente a artero-esclerose e pode acelerar seu crescimento nas artérias coronárias, na aorta e artérias das pernas. Semelhantemente, em outra forma de incorporação, os métodos desta invenção podem ser úteis para tratar indivíduos com um histórico familiar de doenças cárdio-vasculares prematuras tendo um risco aumentado de artero-esclerose.

Em uma forma de incorporação, os danos ao fígado devido a depósitos de gordura se referem à formação de gordura nas células do fígado, formando um fígado gorduroso que pode ser associado com, ou pode conduzir à, inflamação do fígado. Isto pode causar cicatrizes e endurecimento do fígado. Quando as cicatrizes se tornam extensas, são chamadas de cirrose.

Em outra forma de incorporação a gordura se acumula no fígado como obesidade. Em outra forma de incorporação o fígado gorduroso também é associado com diabetes mellitus, triglicérides altos no sangue, e o uso pesado de álcool. Em outra forma de incorporação o fígado gorduroso pode ocorrer em certas doenças tais como tuberculose e desnutrição, cirurgia de desvio intestinal para obesidade, excesso de vitamina A no corpo, ou o uso de certas drogas tais como ácido valpróico (nomes comerciais: Depakeno/Depakote) e corticosteróides (cortisona, prednisona). Às vezes o fígado gorduroso ocorre como uma complicação da gravidez. Em uma forma de incorporação, os ALRNs, que em algumas formas de incorporação são MSREs conforme aqui descritos, podem ser usados para tratar quaisquer destas condições, e representam outra forma de incorporação desta invenção. Em uma forma de incorporação, o uso dos ALRNs desta invenção não resultará em efeitos tóxicos no fígado, mesmo com uso prolongado.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar ou prevenir uma doença vascular periférica (DVP) através do uso de um ALRN, que em algumas formas de incorporação é um MSRE desta invenção, para regular o comportamento reológico de sangue melhorando assim a micro-circulação. Em outra forma de incorporação, a DVP pode ser causada por hipertensão. Em outra forma de incorporação, a DVP pode ser causada por diabetes. Em outra forma de incorporação, a DVP pode ser causada por um evento vaso-oclusivo.

Em uma forma de incorporação, a frase "evento vaso-oclusivo" se refere a um evento que é caracterizado por, ou resulta em, uma diminuição no diâmetro interno dos vasos sanguíneos tanto localmente como sistemicamente por uma extensão que impede o fluxo de sangue em um indivíduo e/ou é de natureza patológica. Em uma forma de incorporação, um evento vaso-oclusivo engloba estreitamento patológico ou oclusão de um estente, de um enxerto vascular ou de um vaso sanguíneo. Em uma forma de incorporação, a frase "estreitamento patológico ou oclusão" se refere ao estreitamento ou oclusão que é anormal e/ou relacionado à doença. Um evento vaso-oclusivo inclui eventos que causam estreitamento ou oclusão dos vasos sanguíneos (tais como eventos

trombóticos, eventos trombo-embólicos e hiperplasia intimal) bem como condições que resultam de tal estreitamento dos vasos sanguíneos (tal como infarto do miocárdio e derrame isquêmico).

Eventos de trombóticos incluindo eventos trombo-embólicos podem particularmente ser sérias condições médicas uma vez que eles podem causar uma redução do fluxo de sangue para órgãos críticos incluindo o cérebro e o miocárdio. Exemplos de eventos trombóticos incluem, mas não são limitados a, trombose arterial, incluindo trombose de estentes e enxertos, trombose cardíaca, trombose coronária, trombose de válvula do coração e trombose venosa. A trombose cardíaca é a trombose no coração. Trombose arterial é trombose em uma artéria. Trombose coronária é o desenvolvimento de um trombo obstrutivo em uma artéria coronária, causando freqüentemente morte súbita ou um infarto do miocárdio. Trombose venosa é trombose em uma veia. Trombose de válvula do coração é uma trombose em uma válvula do coração. Trombose de estente é a trombose que resulta da e/ou está localizada na vizinhança de um estente vascular. Trombose de enxerto é a trombose que resulta da e/ou está localizada na vizinhança de um enxerto implantado, particularmente um enxerto vascular.

Exemplos de condições ou doenças que resultam de eventos trombóticos incluem, mas não se limitam a, infarto do miocárdio, derrame, ataques isquêmicos passageiros, amaurose fugax, estenose aórtica, estenose cardíaca, estenose coronária e estenose pulmonar. Estenose é o estreitamento ou rigidez de um tubo ou canal. Estenose coronário é o estreitamento ou rigidez de uma artéria coronária. Estenose cardíaca é um estreitamento ou diminuição de qualquer passagem ou cavidade do coração. Estenose pulmonar é o estreitamento da abertura entre a artéria pulmonar e o ventrículo direito. Estenose aórtica é o estreitamento do orifício aórtico do coração ou da própria aorta.

Eventos vaso-oclusivos também incluem doenças nas quais o estreitamento dos vasos sanguíneos resulta não necessariamente de um trombo mas também de um engrossamento da parede dos vasos tal como com hiperplasia intimal. Hiperplasia intimal se refere a uma condição caracterizada por proliferação

anormal das células da camada intimal da parede dos vasos sanguíneos.

Assim, um aspecto da invenção se relaciona a métodos/compostos/composições para reduzir o risco de um evento trombótico. Em uma forma de incorporação, o método reduz o risco de derrame. Derrame é uma condição que é o resultado da falta de oxigênio no cérebro, resultando de um ou mais trombos oclusivos. Dependendo da área do cérebro afetada, o derrame pode resultar em uma ampla gama de sintomas desde ataques isquêmicos passageiros até morte (por exemplo, coma, paralisia reversível ou irreversível, problemas de fala ou demência). Em formas de incorporação preferidas, o derrame é de natureza não-hemorragica.

Os métodos/compostos/composições da invenção, em outras formas de incorporação, se relacionam à redução do risco de infarto do miocárdio. Infarto do miocárdio se refere a um dano irreversível no músculo do coração. O infarto do miocárdio geralmente resulta de uma diminuição abrupta no fluxo de sangue coronário após uma oclusão trombótica (por exemplo, um trombo-embolismo) de uma artéria coronária. O trombo, em muitos exemplos, se forma depois da ruptura de placas artero-escleróticas em artérias coronárias doentes. Tal dano está altamente correlatado com fatores tais como fumo de cigarro, hipertensão e acumulação de lipídios.

Ataque isquêmico passageiro é uma disfunção neurológica aguda passageira que resulta de um trombo-embolismo na circulação cerebral. Amaurose fugax é a cegueira monocular temporária que resulta de um trombo-embolismo na vasculatura retinal.

Os métodos/compostos/composições da invenção podem ser usados para reduzir o risco de um evento vaso-oclusivo secundário ou primário tal como um evento trombótico ou para inibir a progressão de tal evento. Um evento vaso-oclusivo primário se refere ao primeiro evento vaso-oclusivo conhecido experimentado pelo indivíduo. Um evento vaso-oclusivo secundário se refere a um evento vaso-oclusivo que acontece em um indivíduo diagnosticado como tendo, ou conhecido por ter, previamente

experimentado um evento vaso-oclusivo (isto é, um evento vaso-oclusivo primário).

Será entendido que quaisquer destas condições, predisposições, sintomas, subprodutos, etc. dos mesmos, podem ser afetados positivamente pela administração de um composto/composição desta invenção, e tal uso será considerado uma forma de incorporação da invenção.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê um método de proteção contra o desenvolvimento do mal de Alzheimer em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, protegendo assim contra o desenvolvimento de mal de Alzheimer no dito indivíduo.

Efeitos Anti-inflamatórios dos MSREs:

Inflamação é uma condição comum e potencialmente debilitante que acontece quando as células brancas do sangue e substâncias químicas endógenas que podem nos proteger de infecções e substâncias estranhas tais como bactérias e vírus agindo no tecido que envolve uma ferida ou infecção. Em algumas doenças, porém, o sistema de defesa do corpo (sistema imunológico) dispara uma resposta inflamatória quando não há nenhuma substância estranha para combater. Nestes doenças, chamadas de doenças auto-imunes, o sistema imunológico do corpo, normalmente protetor, causa danos aos seus próprios tecidos. O corpo responde como se tecidos normais estivessem infetados ou, de alguma maneira, anormais. Algumas, mas não todos os tipos de artrites, são o resultado de uma inflamação mal-direcionada. Artrite é um termo geral que descreve a inflamação das juntas e afeta mais de 2-4% da população do mundo. Há muitos medicamentos disponíveis para diminuir o inchaço e a inflamação e esperançosamente prevenir ou minimizar a progressão da doença inflamatória. Os medicamentos incluem drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (DAINS - tais como aspirina, ibuprofeno ou naproxeno), corticosteróides (como prednisona), medicamentos anti-malária (como hidróxicloroquina), e

outros medicamentos incluindo ouro, metotrexato, sulfasalazina, penicilamina, ciclofosfamida e ciclosporina.

O papel dos receptores de estrogênio e seus ligantes como terapia para inflamação tem estado em consideração. Os efeitos são considerados como sendo mediados pela isoforma de RE- β . O tratamento de ratos com estradiol ou MSRES tais como raloxifeno e tamoxifeno demonstrou reduzir a incidência de respostas inflamatórias induzidas por lipo-polisacarida. Um dos caminhos pelos quais as respostas inflamatórias são mediadas é através da ativação do caminho de FNkB. Os ligantes de receptores nucleares inibem a atividade de FNkB através de interação proteína-proteína. Recentemente foi demonstrado que os MSRES inibem as respostas inflamatórias através da inibição da função de FNkB sem ter efeitos estrogênicos em outros tecidos reprodutivos.

Em outra forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir, reduzir a incidência de, condições inflamatórias em um indivíduo, compreendendo administrar uma composição farmacêutica incluindo um composto MSRE da fórmula (I)-(X) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para assim tratar, prevenir, inibir, reduzir a incidência de, condições inflamatórias em um indivíduo.

Em algumas formas de incorporação os agonistas de RE- β são úteis para tratar, prevenir, inibir, reduzir a incidência de, condições inflamatórias em um indivíduo. Em outra forma de incorporação os agonistas de RE- β desta invenção incluem, *inter alia*, 10d, 10f, 10l ou 10p, listados na Tabela 1, ou qualquer combinação relacionada.

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar mais completamente as formas de incorporação preferidas da invenção. Porém, eles não devem ser interpretados de nenhuma maneira como limitantes do amplo escopo da invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1:

Novos MSRES e suas Afinidades de Ligação a Receptores de Estrogênio, e Atividade Agonista e Antagonista

Materiais e Métodos:

A afinidade de ligantes de RE foi determinada por um dos seguintes métodos:

Método 1:

5 RE recombinante humano foi expresso em células Sf9 de insetos e foi executado um ensaio de ligação competitiva radioativa com estradiol tritiado. Se os compostos ALRN testados apresentassem uma inibição de ligação a [³H]-estradiol $\geq 50\%$ em uma concentração de 1 μM (1.000 nM), eles seriam testados usando
10 quatro concentrações do composto para dar um valor estimado de IC50 e K.

Método 2:

A afinidade de ligação de receptores de estrogênio (RE) de compostos ALRN também foi determinada usando um
15 ensaio de ligação rádio-ligante competitivo *in vitro* com [³H]-estradiol ([³H]-E₂, PerkinElmer), um ligante de alta afinidade tanto para RE α como para RE β . A constante de dissociação de equilíbrio (Kd) de [³H]-E₂ foi determinada incubando concentrações crescentes de [³H]-E₂ (0,01 a 10 nM) com domínio de ligação de
20 ligante (DLL) de RE α ou RE β com expressão bacteriana a 4 °C durante 18 h. A ligação não-específica foi determinada acrescentando 1.000 nM de E₂ à mistura de incubação. Foi determinado que a concentração mínima de [³H]-E₂ exigida para saturar os locais de ligação de RE α e RE β na mistura de incubação foi de 1 nM,
25 respectivamente. A afinidade de ligação dos compostos ALRN foi determinada sob condições idênticas incubando concentrações crescentes (3×10^{-2} a 1.000 nM) de ligante com DLL de RE isolado e 1 nM de [³H]-E₂. Depois da incubação, os [³H]-E₂ ligados e livres foram separados usando filtração a vácuo com uma Ceifeira
30 (PerkinElmer). Brevemente, a mistura de incubação foi filtrada através de um filtro de ligação de proteína de alta afinidade, e lavada várias vezes para remover qualquer radioatividade livre. A placa do filtro foi seca ao ar e vedada no fundo. Um coquetel de cintilação foi acrescentado a cada recipiente e o tampo da placa
35 foi lacrado. A radioatividade foi contada em um contador de cintilação de micro-placas TopCount NXT.

A ligação específica de [³H]-E₂ (B) a cada concentração de MSRE foi obtida subtraindo a ligação não-específica de [³H]-E₂, e expressa como uma porcentagem da ligação específica de [³H]-E₂ na ausência de MSRE (B₀). A concentração de MSRE que reduziu a ligação específica de [³H]-E₂ em 50% (IC₅₀) foi determinada através de ajuste por computador dos dados por análise de regressão não-linear usando SigmaPlot (SPSS Inc., Chicago, IL) para a seguinte equação:

$$B = B_0 * [1 - C / (IC_{50} + C)]$$

onde C é a concentração de MSRE.

A constante de dissociação de equilíbrio (K₁) de MSRE foi calculada por:

$$K_1 = K_d * IC_{50} / (K_d + L)$$

onde K_d é a constante de dissociação de equilíbrio de [³H]-E₂ (RE α = 0,65 nM, RE β = 1,83 nM), e L é a concentração de [³H]-E₂ (1 nM).

A tabela 1 apresenta uma série de compostos ALRN. Os ALRNs representativos são aqui abaixo descritos, cuja atividade sob condições experimentais específicas é provida. Será entendido que enquanto os compostos indicados podem exibir uma atividade particular (por exemplo, o composto 3v é um agonista) sob as condições experimentais empregadas, como uma função, em algumas formas de incorporação das células utilizadas em particular, etc., tais compostos podem possuir atividade variada ou alternada em configurações experimentais diferentes.

Exemplos representativos dos ALRNs desta invenção e sua atividade sob as condições indicadas são como se segue:

Agonistas de RE-alfa: 3v (RE- α : K₁=20 nM; EC₅₀=22,4 nM), 3b (RE- α : K₁=14 nM; EC₅₀=10 nM), 3k (RE- α : K₁=129 nM; EC₅₀=12 nM), 10x (RE- α : K₁=13 nM; EC₅₀=16 nM).

Antagonistas de RE-alfa: 10m (RE- α : K₁=221 nM; IC₅₀ ≤ 10 nM), 4a (RE- α : K₁=111 nM; IC₅₀=35 nM), 11f (RE- α : K₁=60 nM; IC₅₀=69 nM), e 11g (RE- α : K₁=79 nM; IC₅₀=16 nM).

Agonistas de RE-beta: 10d (RE- β : K₁=61 nM, EC₅₀=85 nM), 10f (RE- β : K₁=57 nM, EC₅₀=42 nM), 10l (RE- β : K₁=82 nM, EC₅₀=27 nM), 11p (RE- β : K₁=108 nM, EC₅₀ ≤ 10 nM).

Antagonistas de RE-beta: 10j (RE- β : K₁=36 nM, IC₅₀=20 nM), 10n (RE- β : K₁=92 nM, IC₅₀=47 nM), 10t (RE- β : K₁ ≤ 10 nM, IC₅₀=17 nM)

Tabela 1

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
Estradiol (E2)	
Triol de pirazola propila (TPP)	
Dipropionitrila (DPN)	
ICI-182780	
5d 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido marrom claro, rendimento 95%; M.p. 239-241 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,80 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,96-6,57 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), MS m/z 334 (M-H) ⁻
5e N-(4-Hidróxifenila)-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido marrom claro, rendimento 90%; M.p. 205-206 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,48 (bs, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,68-6,66 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), MS m/z 348 (M-H) ⁻
5e N-(4-Hidróxifenila)-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido marrom claro, 90% de rendimento. M.p. 205-206 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,48 (bs, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,68-6,66 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), MS m/z 348 (M-H) ⁻
4n 4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-metóxi)fenila]-benzamida	sólido branco, 88% de rendimento, M.p. 163-165 °C, ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,36 (d, 2H, J=8,69 Hz), 7,16-7,07 (m, 4H), 6,94 (d, 2H, J=8,82 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,82 Hz), 6,80 (d, 2H, J=8,75 Hz), 4,38-4,35 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,48-3,44 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 2H), MS m/z 461 (M+H) ⁺
3u N-Bifenila-4-ila-N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-benzamida	sólido marrom claro, 21% de rendimento, M.p. 232-234 °C, ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 4H), 7,45 (t, 1H, J=7,69 Hz), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,23 (d, 2H, J=8,55 Hz), 7,03-7,02 (m, 2H), 6,82-6,80 (m, 2H), 6,71-6,69 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), MS m/z 418 (M+Na) ⁺
3v N-Bifenila-4-ila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 49% de rendimento, M.p. 253-255 °C, ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,65-7,61 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, J=7,69 Hz), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,71-6,68 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 2H), MS m/z 404 (M+Na) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
3w 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida	sólido marrom claro, 46% de rendimento, M.p. 233-235 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,81 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,09-2,08 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 6H), MS m/z 433 (M+H) $^+$
2w 4-Ciano-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida	sólido amarelo pálido, 96% de rendimento. M.p. 125-128 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,77-7,74 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 7H), 6,88(d, 2H, J=7,92 Hz), 3,71 (s, 3H), MS m/z 351 (M+Na) $^+$
4o N-Bifenila-4-ila-N-(4-hidróxifenila)-4-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida	sólido amarelo pálido, 40% de rendimento. M.p. 132-135 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,65-7,61 (m, 4H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,62-6,61 (m, 2H), 4,05 (bs, 2H), 2,66 (bs, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 6H), MS m/z 493 (M+H) $^+$
3x 3-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido marrom claro, 78% de rendimento. M.p. 221-222 °C, ^1H NMR ((DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,51 (bs, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 3H), 6,82-6,66 (m, 5H), MS m/z 304 (M-H) $^-$
10a 4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida	sólido amarelo, 74% de rendimento, M.p. 243-244 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,76-7,74 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 5H), 7,09-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), MS m/z 313 (M-H) $^-$
4p 4-Metóxi-N-fenila-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida	sólido amarelo, 84% de rendimento. M.p. 139-141 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,35-7,33 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 5H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,02 (t, 2H, J= 5,79 Hz), 3,72 (s, 3H), 2,63 (t, 2H, J= 5,79 Hz), 2,41 (bs, 4H), 1,48-1,46 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H), MS m/z 507 (M+H) $^+$
2y 4-Ciano-N-(3-metóxifenila)-N-fenilbenzamida	óleo marrom, 85% de rendimento. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,77-7,75 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), MS m/z 351 (M+Na) $^+$
2z 4-Ciano-N,N-difenilbenzamida	sólido marrom claro, 85% de rendimento. M.p. 145-147 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 10H), MS m/z 321 (M+Na) $^+$
4q N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-3-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida	sólido marrom claro, 64% de rendimento. M.p. 93-95 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,56 (d, 1H, J=6,00 Hz), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 4H), 7,05-6,76 (m, 5H), 6,69-6,67 (m, 2H), 4,20 (bs, 2H), 2,81-2,73 (m, 6H), 1,48 (bs, 4H), 1,46 (bs, 2H), MS m/z 417 (M+H) $^+$

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
3y N-Bifenila-4-íla-4-hidróxi-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida	sólido amarelo pálido, 46% de rendimento. M.p. 109-112 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,89 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 2H), 4,04 (bs, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,46 (bs, 4H), 1,50-1,49 (m, 4H), 1,37 (bs, 2H), MS m/z 493 (M+H) $^+$
10b N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-metóxfenila)-benzamida	sólido amarelo pálido, 70% de rendimento, M.p. 209-211 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,78-7,77 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 6H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,89 (bs, 2H), 3,72 (s, 3H), MS m/z 405 (M+H) $^+$
10c N,N-bis(4-hidróxifenila)bifenila-4-carboxamida	sólido marrom claro, 72% de rendimento, M.p. > 250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (s, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 6H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 4H), 6,69 (bs, 4H), MS m/z 382 (M+H) $^+$
10d N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,4-dimetilbenzamida	sólido marrom claro, 68% de rendimento, M.p. > 250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,46 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 6H), 6,68-6,65 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 4H), MS m/z 334 (M+H) $^+$
10e N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido amarelo, 58% de rendimento, M.p. 223-224 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,63 (s, 3H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 6H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,12 (d, 2H, J = 8,27 Hz), 6,69 (d, 2H, J=8,27 Hz), MS m/z 334 (M+H) $^+$
10f 3-fluoro-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida	sólido branco, 66% de rendimento, M.p. 223-225 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,11 (bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), MS m/z 324 (M+H) $^+$
10g 4-fluoro-3-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido marrom claro, 71% de rendimento, M.p. > 250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,95 (bs, 1H), 9,47 (bs, 2H), 7,02-6,95 (m, 6H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 4H), MS m/z 340 (M+H) $^+$
10i 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida	sólido marrom claro, 91% de rendimento, M.p. > 250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,41 (bs, 2H), 6,96-6,92 (m, 6H), 6,66 (d, 4H, J = 8,79 Hz), 2,02 (s, 6H), MS m/z 350 (M+H) $^+$

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
10j N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,3-dimetilbenzamida	sólido bege, 68% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,47 (bs, 2H), 7,18 (d, 2H, J=8,30 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,08 Hz), 7,00-6,92 (m, 4H), 6,78 (d, 2H, J=8,30 Hz), 6,51 (d, 2H, J=8,06 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), MS m/z 334 (M+H) ⁺
10k 3-fluoro-4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido marrom claro, 71% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,25 (bs, 1H), 9,48 (bs, 2H), 7,12-6,95 (m, 6H), 6,80-6,65 (m, 5H), MS m/z 338 (M-H) ⁻
10l N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-propilbenzamida	sólido marrom claro, 77% de rendimento, M.p. 224-225 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,46 (s, 2H), 7,27-7,26 (m 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 4H), 6,66-6,65 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 1,53-1,52 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,33 Hz), MS m/z 346 (M-H) ⁻
10m 3,4-di-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido rosa claro, 66% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,39 (bs, 4H), 6,91 (d, 2H, J=8,79 Hz), 6,84 (d, 1H, J=1,95 Hz), 6,66 (d, 4H, J=8,55 Hz), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,51 (d, 1H, J=8,30 Hz), MS m/z 336 (M-H) ⁻
10n 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3-metilbenzamida	sólido marrom claro, 78% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,69 (bs, 1H), 9,44 (bs, 2H), 7,15 (d, 1H, J=1,71 Hz), 6,97 (dd, 2H, J=1,95, 8,30 Hz), 6,93 (d, 4H, J= 8,55 Hz), 6,66 (d, 4H, J=8,80 Hz), 6,55 (d, 1H, J=8,55 Hz), 2,50 (s, 3H), MS m/z 334 (M-H) ⁻
10o N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-ila)etóxi)fenila)-4-propilbenzamida	sólido amarelo, 39% de rendimento, M.p. 168-171 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, J=7,28 Hz), 7,09 (d, 2H, J=8,06 Hz), 7,06 (d, 2H, J=8,30=8,06 Hz), 6,86 (d, 2H, J=7,82 Hz), 6,66 (d, 2H, J=7,57 Hz), 4,00 (bs, 2H), 2,62 (bs, 2H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,40 (bs, 4H), 1,54-1,46 (m, 6H), 1,37-1,36 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,33 Hz), MS m/z 459 (M+H) ⁺
10p N-(4-hidróxifenila)-2,3-dimetila-N-(4-(2-(piperidina-1-ila)etóxi)fenila)-benzamida	espuma marrom clara, 32% de rendimento, M.p. 93-96 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J=7,82 Hz), 7,18 (d, 1H, J=7,08 Hz), 7,08 (d, 2H, J=7,08 Hz), 6,99-6,91 (m, 4H), 6,77 (d, 1H, J=7,33 Hz), 6,70 (d, 1H, J=7,33 Hz), 6,51 (d, 1H, J=7,57 Hz), 4,07 (bs, 1H), 3,91 (bs, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,50-1,37 (m, 6H), MS m/z 445 (M+H) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
10q N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,4-dimetilbenzamida	sólido amarelo, 80% de rendimento, M.p. 227-228 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,45 (bs, 2H), 7,10-7,08 (m, 4H), 6,99-6,83 (m, 3H), 6,81-6,54 (mn, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), MS m/z 334 (M+H) ⁺
10r N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida	sólido branco, 61% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,45 (bs, 2H), 7,10-7,08 (in, 4H), 6,98-6,83 (m, 3H), 6,81-6,54 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), MS m/z 334 (M+H) ⁺
10s N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metilbenzamida	sólido marrom claro, 32% de rendimento, M.p. 223-225 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,47 (bs, 2H), 7,25 (d, 2H, J=8,04 Hz), 7,05-6,97 (m, 6H), 6,66 (d, 4H, J= 8,33 Hz), 2,23 (s, 3H), MS m/z 320 (M+H) ⁺
10t 4,4'-(2,3-dimetilbenzilazanodiíla)difenol	espuma marrom clara, 41% de rendimento, M.p. 147-150 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8,92 (s, 2H), 7,07 (d, 1H, J=7,33 Hz), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 4H), 6,63-6,59 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), MS m/z 320 (M+H) ⁺
10u 4-formil-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	espuma amarela, 50% de rendimento, M.p. 117-122 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,98 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 7,78 (d, 2H, J=8,13 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8,13 Hz), 7,06 (bs, 4H), 6,67 (bs, 4H), MS m/z 332 (M-H) ⁻
11l 4-((hidróxi-imino)metila)-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida	sólido amarelo, 67% de rendimento, M.p. 146-148 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,36 (s, 1H), 9,49 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=8,28 Hz), 7,37 (d, 1H, J=8,28 Hz), 7,01 (d, 4H, J=7,52 Hz), 6,67 (d, 4H, J=6,45 Hz), MS m/z 349 (M+H) ⁺
11m N-(4-hidróxifenila)-2,4-dimetila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida	espuma amarelo pálido, 26% de rendimento, M.p. 92-95 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,48 (s, 1H), 7,13-6,81 (m, 11H), 3,33 (bs, 2H), 2,65 (bs, 2H), 2,51-2,45 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,49 (bs, 4H), 1,38 (bs, 2H), MS m/z 446 (M+H) ⁺
11n N-(4-hidróxifenila)-3,5-dimetila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida	espuma amarelo pálido, 26% de rendimento, M.p. 94-100 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,50 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J=8,67 Hz), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,67 (d, 2H, J=8,46 Hz), 4,03 (t, 2H, J=5,10 Hz), 2,67 (bs, 2H), 2,51-2,46 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,50-1,49 (m, 4H), 1,39-1,37 (m, 2H), MS m/z 445

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
11o 4-((2,3-dimetilbenzila)(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)amino)fenol	espuma púrpura, 38% de rendimento, M.p. 65-70 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,08 (s, 1H), 7,08-6,86 (m, 5H), 6,78-6,65 (m, 6H), 4,75 (s, 2H), 3,96 (t, 2H, J=5,83 Hz), 3,34 (bs, 2H), 2,65 (bs, 2H), 2,51 (bs, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,51-1,48 (m, 4H), 1,38,1,37 (m, 2H), MS m/z 432
11p N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-pentilbenzamida	sólido branco, 68% de rendimento, M.p. 201-202 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,46 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, J=8,10 Hz), 7,05 (d, 2H, J=8,10 Hz), 6,98 (d, 4H, J=8,42 Hz), 6,66 (d, 4H, J=8,28 Hz), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,52,1,48 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=7,00 Hz), MS m/z 376
11q N-(4-hidróxifenila)-4-pentila-N(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida	sólido marrom claro, 31% de rendimento, M.p. 172-174 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J=8,06 Hz), 7,09 (d, 2H, J=7,82 Hz), 7,05 (d, 2H, J=8,30 Hz), 6,99 (d, 2H, J=7,82 Hz), 6,86 (d, 2H, J=7,33 Hz), 6,66 (d, 2H, J=7,33 Hz), 4,01 (bs, 2H), 3,33 (bs, 4H), 2,64-2,63 (m, 2H), 2,51-2,36 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 6H), 1,37 (bs, 2H), 1,27-1,23 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=7,20 Hz), MS m/z 488 (M+H) ⁺
11r 4-terto-butila-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida	sólido marrom claro, 80% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,48 (bs, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 6,99 (d, 4H, J=8,56 Hz), 6,67 (d, 4H, J=8,44 Hz), 1,21 (s, 9H), MS m/z 363
11s 4-terto-butila-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida	sólido marrom claro, 80% de rendimento, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,50 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,10 (d, 2H, J=8,71 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,61 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,71 Hz), 6,67 (d, 2H, J=8,61 Hz), 4,02 (t, 2H, J=5,70 Hz), 3,33 (bs, 2H), 2,64 (bs, 2H), 2,43 (bs 2H), 1,50-1,47 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), MS m/z 473 (M+H) ⁺
11t ácido 3-(4-[Bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila)-acrílico	espuma amarela, M.p. 129-131 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,49 (s, 2H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,39 (d, J=8,26 Hz, 2H), 7,04-7,02 (m, 4H), 6,66-6,61 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 1,53-1,52 (m, 2H, CH ₂), 0,8 (t, J= 7,33 Hz, 3H, CH ₃), MS m/z 388,1 (M-H) ⁻
11u ácido 3-(4-[Bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila)-propiónico	espuma amarelo-pálida, M.p. 122-124 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,51 (bs, 1H), 7,29 (d, J=8,23 Hz, 2H), 7,13- 7,08 (m, 4H), 6,99 (d, J=8,60 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,60 Hz, 2H), 6,65 (d, J=8,23 Hz, 2H), 3,99 (q, J=7,10, 14,21 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (t, J= 7,44 Hz, 2H), 2,56 (t, J= 7,44 Hz, 2H), 1,1 (t, J=7,06 Hz, 3H, CH ₃), MS m/z 418,1 (M-H) ⁻

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
11v ácido N,N-Bis-(4-hidróxi-fenila)-4-(3-hidróxi-propila)-benzamida	espuma amarelo-pálida, M.p. 122-124 °C. ^1H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,51 (bs, 1H), 7,29 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,99 (d, J=8,60 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,60 Hz, 2H), 6,65 (d, J=8,23 Hz, 2H), 3,99 (q, J=7,10, 14,21 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,44 Hz, 2H), 2,56 (t, J=7,44 Hz, 2H), 1,1 (t, J=7,06 Hz, 3H, CH ₃), MS m/z 418,1 (M-H) ⁻
6a 2-(N-(4-metóxfenila)-4-metilfenilsulfonamido) etila 4-metilbenzenosulfonato	sólido branco, 49% de rendimento, ^1H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,69-7,68 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,41-7,40 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,79-6,77 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 2H), 3,91 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,77 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), MS m/z 498 (M+Na) ⁺
6b (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida	sólido branco, 63% de rendimento, M.p. 79,0-81,0 °C. ^1H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,47 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,89 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,81 (d, 1H, J=10,2 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, J=10,2 Hz), 1,45 (s, 3H), MS m/z 288 (M+H) ⁺
6c (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida	óleo incolor, 39% de rendimento, ^1H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,86-6,83 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (d, 1H, J=13,6 Hz), 2,80 (d, 1H, J=13,9 Hz), 1,53 (s, 3H), MS m/z 338 (M+Na) ⁺
6d (S)-2-hidróxi-3-(4-metóxfenóxi)-N-(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida	sólido branco, 99% de rendimento. M.p. 101,0-102,0 °C. (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,64 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,9 Hz), 6,89-6,79 (m, 6H), 4,35 (d, 1H, J=8,9 Hz), 3,93 (d, 1H, J=8,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), MS m/z 254 (M+Na) ⁺
6e (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-hidróxfenila)-2-metilpropanamida	óleo incolor, 98% de rendimento. ^1H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, J=8,9 Hz), 6,68 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,08 (s, 1H), 3,80 (d, 1H, J=10,3 Hz), 3,55 (d, 1H, J=10,5 Hz), 1,44 (s, 3H), MS m/z 297 (M+Na) ⁺
6f (S)-2-hidróxi-3-(4-hidróxfenóxi)-N-(4-hidróxfenila)-2-metilpropanamida	óleo incolor, 67% de rendimento. ^1H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,73 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,68 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,63 (d, 2H, J=9,0 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,06 (d, 1H, J=9,5 Hz), 3,81 (d, 1H, J=9,3 Hz), 1,36 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
6g (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida	óleo incolor, 65% de rendimento. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,97 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,64 (d, 2H, J=8,9 Hz), 6,58 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,50 (s, 1H), 2,90 (d, 1H, J=13,5 Hz), 2,68 (d, 1H, J=13,5 Hz), 1,29 (s, 3H), MS m/z 310 (M+Na) $^+$
2a 4-Metóxi-N,N-bis-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 119,5-120 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,42 (d, 2H, J=8,9 Hz), 7,05 (d, 4H, J=8,8 Hz), 6,81 (d, 4H, J=8,9 Hz), 6,71 (d, 2H, J=8,9 Hz), 3,77 (s, 9H), MS m/z 364 (M+H) $^+$
3a 4-Hidróxi-N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 79% de rendimento. M.p. 275-276 °C (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 7,21 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,93 (d, 4H, J=8,7 Hz), 6,66 (d, 4H, J=8,7 Hz), 6,58 (d, 2H, J=9,0 Hz), MS m/z 344 (M+Na) $^+$
2d N,N-Bis-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 77-77,5 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), MS m/z 356 (M+Na) $^+$
3d N,N-Bis-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 98% de rendimento. M.p. > 265 °C (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,48 (s, 2H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,01 (d, 4H, J=8,9 Hz), 6,66 (d, 4H, J=7,9 Hz), 6,58 (d, 2H, J=7,3 Hz), MS m/z 304 (M-H) $^-$
2g N,N-Difenila-benzamida	sólido branco, 89% de rendimento. M.p. 178,4-179,3 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,21-7,14 (m, 8H), MS m/z 296 (M+Na) $^+$
3e 4-Hidróxi-N,N-difenila-benzamida	sólido branco, 57% de rendimento. M.p. 193,7-194,3 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,89 (s, 1H), 7,35-7,13 (m, 12H), 6,59 (d, 2H, J=8,6 Hz), MS m/z 312 (M+Na) $^+$
2i N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 93% de rendimento. M.p. 103-105,9 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,31-7,15 (m, 9H), 6,75-6,70 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na) $^+$
3h N-(3-Hidróxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 56% de rendimento. M.p. 199,0-202,0 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,44-7,06 (m, 12H), - 6,62-6,59 (m, 2H), MS m/z 312 (M+Na) $^+$
2j 4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 78% de rendimento. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 5H), 6,83-6,80 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), MS m/z 356 (M+Na) $^+$

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
3i 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 55% de rendimento. M.p. 240,0-243,0 °C (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,84 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,33-7,11 (m, 7H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,69-6,67 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 2H), MS m/z 304 (M-H) $^-$
2h N-(4-metóxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 95% de rendimento. M.p. 153-154,2 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,30-7,02 (m, 8H), 6,83-6,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na) $^+$
2k 4-Metóxi-N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 84% de rendimento. M.p. 119,0-119,5 °C. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,31-7,13 (m, 7H), 6,75-6,68 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 356 (M+Na) $^+$
3g N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 70% de rendimento. M.p. 255,0-256,0 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 10H), 7,02 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,67 (d, 2H, J=8,7 Hz), MS m/z 312 (M+Na) $^+$
3j 4-Hidróxi-N-(3-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida	sólido branco, 73% de rendimento. (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,90 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,35-7,06 (m, 8H), 6,63-6,52 (m, 5H), MS m/z 304 (M-H) $^-$
4a N-(4-Hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida	sólido amarelo, 45% de rendimento. M.p. 164,5-165,0 (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,01 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,3 Hz), 6,65 (d, 2H, J=8,3 Hz), 4,01 (t, 2H, J=5,1 Hz), 2,63 (br, 2H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,48 (br, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H), MS m/z 417 (M+H) $^+$
3b 3-Hidróxi-N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 92% de rendimento. M.p. 257,0-259,0 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 9,47 (s, 2H), 7,02-6,98 (m, 5H), 6,80-6,65 (m, 7H), MS m/z 320 (M-H) $^-$
3k N,N-Bis(4-hidróxifenila)-4-fluoro-benzamida	sólido quase branco, 87% de rendimento. M.p. 270,0-271,0 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,90 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,35-7,06 (m, 8H), 6,63-6,52 (m, 5H), MS m/z 304 (M-H) $^-$
3f 3-Hidróxi-N,N-difenila-benzamida	sólido branco, 85% de rendimento. M.p. 152,5-153,2 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,89 (s, 1H), 7,35-7,13 (m, 12H), 6,59 (d, 2H, J=8,6 Hz), MS m/z 312 (M+Na) $^+$
3c 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(3-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 92% de rendimento. M.p. 249,1 °C (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 7,21 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,93 (d, 4H, J=8,7 Hz), 6,66 (d, 4H, J=8,7 Hz), 6,58 (d, 2H, J=9,0 Hz), MS m/z 344 (M+Na) $^+$

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
4c N,N-difenila-[3-(2-piperidinila-etóxi)]-benzamida hidrocloreto	sólido amarelo, 57% de rendimento. M.p. 149,5-150,0 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,76 (s, 1H), 7,33-6,92 (m, 14H), 4,32 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 4H), 2,94-2,92 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 5H), 1,38 (br, 1H), MS m/z 401 (M+H) ⁺
4d N,N-difenila-[3-(2-piperidinila-etóxi)]-benzamida hidrocloreto	sólido amarelo, 50% de rendimento. M.p. 148,5-149,5 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,67 (s, 1H), 7,40-6,85 (m, 14H), 4,38 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 4H), 2,96-2,94 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 5H), 1,34 (br, 1H), MS m/z 401 (M+H) ⁺
3l 4-Hidróxi-N,N-difenila-fenila-sulfonamida	sólido branco, 86% de rendimento. M.p. 158,0-158,8 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 10,61 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 10H), 6,93-6,89 (m, 2H), MS m/z 324 (M-H) ⁻
4e N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida hidrocloreto	sólido amarelo, 38% de rendimento. M.p. 183,7-185,0 °C (decomposto), ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,35-6,61 (m, 13H), 4,37 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 5H), 1,34 (m, 1H), MS m/z 417 (M+H) ⁺
4u N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida di-hidrocloreto	sólido amarelo, 27% de rendimento. M.p. 210,9-212,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,07 (s, 2H), 7,35-6,84 (m, 13H), 4,38 (m, 4H), 3,40 (br, 8H), 2,95 (m, 4H), 2,05-1,65 (m, 10H), 1,34 (m, 2H), MS m/z 528 (M+H) ⁺
4b N-(fenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida hidrocloreto	sólido amarelo, 89% de rendimento. M.p. 138,3-139,5 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,52 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,33-7,16 (m, 10H), 6,89-6,91 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,61 (br, 4H), 1,43 (br, 2H), MS m/z 401 (M+H) ⁺
3m 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(fluorofenila)-benzamida	sólido branco, 90% de rendimento. M.p. 246,3-247,0 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,84 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 6H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,69-6,67 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 2H), MS m/z 324 (M+H) ⁺
4f N,N-difenila-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-sulfonamida hidrocloreto	sólido amarelo-pálido, 79% de rendimento. M.p. 211,6-212,5 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,78 (s, 1H), 7,65-7,17 (m, 14H), 4,52 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 4H), 3,00 (br, 2H), 1,67-2,50 (m, 5H), 1,38 (m, 1H), MS m/z 437 (M+H) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
4g N-(4-Fluorofenila)-N-[4-hidróxifenila]-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida	sólido amarelo-pálido, 45% de rendimento. M.p. 168,3-169,0 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 10,61 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,38-6,69 (m, 12H), 4,38 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,04-1,66 (m, 5H), 1,35 (br, 1H), MS m/z 435 (M+H) ⁺
4r N-(4-Fluorofenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-[4-(2-piperidina-1-ila-etóxi)]-benzamida di-hidroclorida	sólido amarelo, 95% de rendimento. M.p. 253,5-254,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,03 (s, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 4H), 6,94-6,92 (m, 4H), 4,39 (br, 4H), 3,46-3,42 (m, 8H), 3,01-2,94 (m, 4H), 1,85-1,65 (m, 10H), 1,38-1,34 (m, 2H), MS m/z 528 (M+H) ⁺
4h N-(4-Hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida hidroclorida	sólido amarelo, 42% de rendimento. M.p. 234,0-235,8 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,42-6,68 (m, 12H), 4,38 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,06-1,77 (m, 5H), 1,35 (m, 1H), MS m/z 435 (M+H) ⁺
4s N,N-Bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida di-hidroclorida	sólido amarelo, 20% de rendimento. M.p. 204,8-205,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,01 (s, 2H), 7,45-6,92 (m, 12H), 4,38 (m, 4H), 3,38 (m, 8H), 2,95 (m, 4H), 2,06-1,67 (m, 10H), 1,35 (m, 2H), MS m/z 546 (M+H) ⁺
3n N,N-Bis(4-hidróxifenila)-1-naftilamida;	sólido branco, 86% de rendimento. M.p. 215,7 °C (decomposto). NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=9,0 Hz), 8,87 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), MS m/z 356 (M+H) ⁺
4t N,N-Bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida di-hidroclorida	sólido amarelo, 28% de rendimento. M.p. 218,6-219,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,09 (s, 2H), 7,38-6,86 (m, 12H), 4,40 (m, 4H), 3,39 (m, 8H), 2,96 (m, 4H), 2,07-1,66 (m, 10H), 1,35 (m, 2H), MS m/z 546 (M+H) ⁺
3o 4-Hidróxi-N-(1-Naftila)-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 84% de rendimento. M.p. > 300 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,84 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,58-7,45 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,02 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,66-6,56 (m, 4H), MS m/z 354 (M-H) ⁻

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
5a 4-Cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 93% de rendimento. M.p. 237,5-238,9 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 354 (M+H) ⁺
5b 4-Ciano-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 71% de rendimento. M.p. 182-182,9 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,20 (br, 2H), 7,07 (br, 2H), 6,87 (br, 2H), 6,67 (br, 2H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 345 (M+H) ⁺
4j 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	óleo incolor, 61% de rendimento. M.p. C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 4H), 6,88-6,86 (m, 4H), 4,00 (tr, 2H, J=5,7 Hz), 3,71 (s, 3H), 2,60 (tr, 2H, J=5,7 Hz), 2,40 (br, 4H), 1,47-1,45 (m, 4H), 1,37-1,36 (m, 2H), MS m/z 465 (M+H) ⁺
5c 3-Cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 74% de rendimento. M.p. C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,89 (br, 2H), 6,69 (br, 2H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 354 (M+H) ⁺
4i 3-(2-piperidina-1-iletóxi)-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido amarelo, 47% de rendimento. M.p. 293,9-295,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,51 (s, 2H), 8,18-7,68 (m, 12H), 4,00 (tr, 2H, J=5,5 Hz), 2,62 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 4H), 1,37-1,35 (m, 2H), MS m/z 431 (M-H) ⁻
4k 4-Cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido branco, 45% de rendimento. M.p. 285,0-287,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,20 (br, 2H), 7,02 (br, 2H), 6,95 (br, 2H), 6,68-6,67 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,34 (br, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,72 (br, 4H), 1,46 (br, 2H), MS m/z 451 (M+H) ⁺
4l 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido amarelo, 75% de rendimento. M.p. 118,1-118,5 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,51 (br, 4H), 7,05 (br, 4H), 6,82 (br, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,64-1,62 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 2H), MS m/z 456 (M+H) ⁺
4m 3-Cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido amarelo, 82% de rendimento. M.p. 114,9-115,5 °C. (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,47-7,46 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 5H), 6,83-6,80 (m, 4H), 4,08 (tr, 2H, J=6,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,76 (tr, 2H, J=6,0 Hz), 2,53-2,49 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 4H), 1,48-1,43 (m, 2H), MS m/z 465 (M+H) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
7a 5-[4-metóxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona	sólido amarelo, 65% de rendimento. M.p. 217,0-218,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), MS m/z 302 (M+H) ⁺
3p 4-Ciano-N,N-Bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 84% de rendimento. M.p. 272,0-273,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,53 (s, 2H), 7,74-7,73 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,74-6,57 (m, 4H), MS m/z 329 (M-H) ⁻
7b 5-[4-hidróxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona	sólido amarelo, 78% de rendimento. M.p. 325,7-327,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,82 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,65-6,63 (m, 1H), MS m/z 310 (M+Na) ⁺
3q 3-Ciano-N,N-Bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 84% de rendimento. M.p. 237,5-238,0 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,53 (s, 2H), 7,81-7,80 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,67-7,7,66 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,07 (br, 4H), 6,65 (br, 4H), MS m/z 353 (M+Na) ⁺
7c 5-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-5H-fenantridina-6-ona	sólido amarelo, 79% de rendimento. 220,0-221,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8,56-8,53 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 4,45 (tr, 2H, J=5,1 Hz), 3,16 (tr, 2H, J=5,1 Hz), 2,94 (br, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 2H), MS m/z 399 (M+H) ⁺
8b ácido Ciclo-hexano-carboxílico bis(4-hidróxifenila)-amida;	sólido branco, 86% de rendimento. 265,1-266,2 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,17-6,70 (m, 4H), 6,78-6,67 (m, 4H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), MS m/z 334 (M+Na) ⁺
3r N,N-Bis(4-hidróxifenila)-2-naftilamida	sólido branco, 86% de rendimento. M.p. 264,3-265,2 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,46 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,05 (s, 4H), 6,66 (s, 4H), MS m/z 356 (M+H) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
3s 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 50% de rendimento. M.p. 266,7-268,0 (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,24-6,96 (m, 6H), 6,66 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 2H), 3,33 (br, 4H), 2,98 (br, 2H), 1,70 (br, 4H), 1,50-1,44 (m, 2H), MS m/z 442 (M+H) ⁺
3t 3-Cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 38% de rendimento. M.p. 208,9-209,5 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,21 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,69-6,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,33 (br, 4H), 3,02 (br, 2H), 1,71 (br, 4H), 1,50 (br, 2H), MS m/z 451 (M+H) ⁺
10w N-ciclo-hexila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 81% de rendimento. M.p. 267,3-268,5 °C. (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,56 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,83 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,60 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,50 (d, 2H, J=8,3 Hz), 4,43 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 1H), MS m/z 312 (M+H) ⁺
10x 4-((4-Fluorofenila)(4-hidróxibenzila)-amino)fenol	óleo amarelo, 92% de rendimento. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,29 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,09 (d, 2H, J=8,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,73 (d, 2H, J=9,0 Hz), 6,68-6,64 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), MS m/z 308 (M-H) ⁻
10y N-(4-(2-(dimetilamino)etóxi)fenila)-N-(4-hidróxi-fenila)-benzamida	sólido branco, 57% de rendimento. M.p. 170,0-172,0°C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,50 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 2H, J=6,5 Hz), 7,01 (d, 2H, J=6,5 Hz), 6,87 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,61 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,21 (s, 6H), MS m/z 375 (M-H) ⁻
10z 3-Ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-ila)etóxi)fenila)-benzamida	sólido amarelo-pálido, 63% de rendimento. M.p. 160,7-162,3°C. NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,19 (br, 2H), 7,08 (br, 2H), 6,90 (br, 2H), 6,66 (br, 2H), 4,02 (br, 2H), 2,63 (br, 2H), 2,42 (br, 4H), 1,48 (br, 4H), 1,36 (br, 2H), MS m/z 442 (M+H) ⁺
11a N-(4-Hidróxifenila)-N-(4-(2-(pirrolidina-1-ila)etóxi)fenila)-benzamida	sólido branco, 64% de rendimento. M.p. 163,9-165,1°C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,63 (s, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J=6,0 Hz), 7,02 (d, 2H, J=7,0 Hz), 6,88 (br, 2H), 4,03 (br, 2H), 2,82 (br, 2H), 2,56 (br, 4H), 1,69-1,68 (m, 4H), MS m/z 401 (M-H) ⁻

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
11b N,N-Bis(4-hidróxifenila)-4-(trifluorometila)-benzamida	sólido branco, 96% de rendimento. M.p. 255,9-256,5 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,52 (s, 2H), 7,64-7,56 (m, 4H), 7,06 (br, 4H), 6,64 (br, 4H), MS m/z 374 (M+H) ⁺
11c N-(4-Hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-4-(trifluorometila)-benzamida	sólido branco, 41% de rendimento. M.p. 158,1-158,7 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,18-6,65 (m, 8H), 4,01 (br, 1H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 4H), 1,47 (br, 4H), 1,36 (br, 2H), MS m/z 485 (M+H) ⁺
11d N,N-Bis(4-hidróxifenila)-4-nitro-benzamida	sólido branco, 92% de rendimento. M.p. 216,0-217,0 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,55 (s, 2H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 4H), 6,77-6,58 (m, 4H), MS m/z 349 (M-H) ⁻
11e 3-Fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida	sólido branco, 87% de rendimento. M.p. 254,1-254,6 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,51 (s, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (br, 4H), 6,68 (br, 4H), MS m/z 322 (M-H) ⁻
11f N-(4-Hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-1-naftamida	sólido branco, 71% de rendimento. M.p. 198,5-199,1 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,56 (s, 0,5H), 9,40 (s, 0,5H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,00 (br, 3H), 6,83 (br, 1H), 6,61 (br, 1H), 6,40 (br, 1H), 4,17-3,92 (m, 2H), 2,73-2,44 (m, 6H), 1,55-1,41 (m, 6H), MS m/z 467 (M+H) ⁺
11g 3-Fluoro-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida	sólido branco, 53% de rendimento. M.p. 227,3-228,0 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 5H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,89 (br, 2H), 4,05 (br, 2H), 2,71 (br, 2H), 2,50 (br, 4H), 1,93 (br, 2H), 1,51-1,49 (m, 4H), 1,39-1,37 (br, 2H), MS m/z 435 (M+H) ⁺
11h N-(4-Hidróxifenila)-4-nitro-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida	sólido amarelo, 49% de rendimento. M.p. 181,7-182,3 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,18-6,90 (m, 4H), 6,77-6,61 (m, 4H), 4,01 (br, 2H), 2,64-2,43 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 6H), MS m/z 462 (M+H) ⁺
11i N,N-Bis(4-hidróxifenila)-4-metóxi-1-naftamida	sólido branco, 48% de rendimento. M.p. 305,4 °C (decomposto). ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9,45 (s, 2H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,11 (br, 4H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), MS m/z 386 (M+H) ⁺

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
11j N-(4-Hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-2-naftamida	sólido branco, 45,0% de rendimento. M.p. 195,8-196,3 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,67-6,65 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,39 (s, 4H), 1,46-1,45 (m, 4H), 1,37-1,35 (m, 2H), MS m/z 467 (M+H) $^+$
11k 2-Hidróxi-N,N,2-tris(4-hidróxifenila)-propanamida	sólido branco, 78% de rendimento. M.p. 292,0-294,0 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,09 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,80 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,72 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,60 (d, 2H, J=9,1 Hz), 6,53 (d, 2H, J=9,1 Hz), 1,68 (s, 3H), MS m/z 348 (M-H $_2\text{O}$) $^+$
11w N-(4-hidróxifenila)-4-(3-hidróxiopropila)-N-(4-metóxifenila)-benzamida	sólido amarelo-pálido, M.p. 145-147 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,50 (bs, 1H), 7,28 (d, J=8,10 Hz, 2H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,99 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,74 Hz, 2H), 6,66 (d, J=8,56 Hz, 2H), 4,44 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), MS m/z 376,0 (M-H) $^-$
11x 4-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-(trifluorometila)-benzamida	óleo incolor, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,29 (d, J=8,13 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 4H), 7,00 (d, J=8,61 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,70 Hz, 2H), 6,66 (d, J=8,49 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,76 (t, J=7,43 Hz, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), MS m/z 390,0 (M-H) $^-$
11y 3-fluoro-N-(4-fluorofenila)-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida	M.p. 110-112 °C. MS m/z 364,1 (M+Na) $^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,14 (bs, 1H), 9,71 (bs, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 7,05-6,99 (m, 3H), 6,78 (t, J=8,61 Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,68 Hz, 2H)
11z N-(4-hidróxifenila)-4-metila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida	M.p. 135-137 °C. MS m/z 431,3 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (bs, 1H), 7,26 (d, J=8,06 Hz, 2H), 7,11-6,98 (m, 6H), 6,85 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,66 (d, J=8,53 Hz, 2H), 4,00 (t, J=5,85 Hz, 2H), 2,60 (t, J=5,85 Hz, 2H), 2,41-2,38 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 4H), 1,37-1,36 (m, 2H)
11aa N,N-bis(4-hidróxifenila)-isonicotina-amida	M.p. > 240 °C. MS m/z 304,9 (M-H) $^-$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,54 (bs, 2H), 8,52-8,43 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,07 (bs, 4H), 6,68 (bs, 4H)

Composto # e Nome IUPAC	Caracterização Física
11ab N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-isonicotinamida	MS m/z 418,4 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ (s, 1H), 8,53 (d, 9,56 J=1,65 Hz, 1H), 8,44 (dd, J=1,61, 4,83 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,89 (bs, 2H), 6,68 (bs, 2H), 4,02 (t, J=7,03 Hz, 2H), 2,64 (bs, 2H), 2,43 (bs, 4H), 1,49-1,47 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H)

EXEMPLO 2

Efeitos de MSREs em trans-ativação de RE-α, RE-B

e RA

Materiais e Métodos:

5 Células COS ou 293 foram colocadas em placas em DME sem fenol vermelho + 10% de SBFdc a 90.000 células por recipiente em placas de 24 recipientes, e foram transfectadas com 0,25 µg do vetor "ERE-LUC", onde um gene de luciferase de vaga-
 lume é dirigido por dois elementos responsivos a estrogênio e 0,02
 10 µg do controle CMV-LUC, Renila onde um gene de luciferase é dirigido por um promotor de CMV. Também 25 ng de RE-α (Figuras 1, 5, e 9), 50 ng de RE-β (Figuras 2, 6 e 10) ou 12,5 ng de RA (Figura 3) foram introduzidos através de lipofectamina. Todos os receptores foram clonados a partir de tecido de rato no vetor
 15 PCR3.1 da coluna vertebral. Vinte e quatro horas após a transfecção, as células foram tratadas com 4a, toremifeno, 4h, estrogênio, DHT, e outros MSREs ou combinações relacionadas, conforme indicado nas figuras. As células foram coletadas 48 hr depois da transfecção, e analisadas para atividade de luciferase
 20 de vaga-lume e Renila.

Resultados

O tratamento de células tanto com 4a ou toremifeno sozinho não obteve nenhum efeito na atividade de RE-α, sob as condições testadas. Porém, ambas os compostos inibiram a
 25 atividade de RE-α induzida por estradiol (E2) para níveis basais, sugerindo que 4a pode regular a atividade de RE, ou funciona como um MSRE, e neste ensaio funciona como um antagonista de RE-α.

Para determinar se os compostos podem funcionar como agonistas de RE, células COS ou 293 expressando construções
 30 com expressão de luciferase sob o controle de um ERE foram

incubadas com estrogênio, toremifeno ou 4a. Enquanto a adição de estrogênio resultou em expressão de luciferase dependente da dose, nenhum MSRE sozinho apresentou qualquer efeito. Semelhantemente, 4h foi avaliado para expressão de luciferase (Figura 5a, b e c).

5 Ambos 4a e 4h inibiram a expressão de luciferase estimulada por estrogênio, indicando que estes compostos podem funcionar como MSREs nestas circunstâncias, por exemplo, como antagonistas de receptores- α de estrogênio. O composto 10o também inibiu a expressão de luciferase estimulada por estrogênio, em
10 células 293 expressando RE- α semelhantemente avaliadas (Figura 5d, e).

Células COS ou 293 expressando RE- β (Figuras 2 e 6) foram semelhantemente avaliadas. Sob estas condições experimentais, nem 4a nem 4h estimularam a expressão de LUC, e
15 cada um inibiu a expressão de LUC estimulada por E₂, indicando também suas atividades como antagonistas para RE- β .

Sob as condições testadas, o composto 4a foi específico para o RE, uma vez que o composto não teve nenhum efeito na expressão de LUC em células COS expressando um receptor de androgênio (RA), nem inibiu a ativação de RA induzida por DHT
20 (Figura 3).

MSREs adicionais foram testados semelhantemente para a sua habilidade em mediar a sinalização de receptores de estrogênio nas condições indicadas (Figura 9). Dos MSREs testados,
25 os compostos 3e e 3i foram os mais potentes na estimulação de RE- α , e os compostos 3a, 3e, 3i e 3g foram muito potentes na estimulação de RE- β (Figura 10).

EXEMPLO 3

30 **Atividade agonista de algumas formas de incorporação dos compostos**

Materiais e Métodos:

Células MCF-7 foram colocadas em placa a 500.000 células por recipiente em de uma placa com 6 recipientes. As células foram privadas de soro durante 3 dias e então foram
35 tratadas como mencionado acima por 16 hr. O RNA foi isolado e os níveis de expressão de gene avaliados por RT-PCR em tempo real, depois de normalização para RNA ribossomal 18S.

Resultados:

Enquanto o estrogênio aumentou a expressão de pS2 (gene que codifica as peptidas de trefoil) em células MCF-7 sob as condições testadas, o composto 4a apenas a fez minimamente, e além disso, ele inibiu a regulação para cima induzida por estrogênio da expressão de gene pS2, indicando seu papel como um agonista ou antagonista parcial nestas condições (Figura 4). Os compostos 3e, 3f e 3l também aumentaram os níveis de expressão de pS2 (Figura 11).

EXEMPLO 4

Efeito dos compostos em osteoclastos multinucleados positivos na FART

Materiais e Métodos:

Células de medula óssea isoladas de fêmur de rato foram cultivadas em Alfa MEM sem fenol vermelho + 10% de SBF estéril sem fenol vermelho na presença ou ausência de 30 ng/mL de RANKL e 10 ng/ml de GMCSF. As células foram tratadas durante 12 dias e foram tingidas para osteoclastos multinucleados positivos da atividade de fosfatase ácida resistente a tartarato (FART), e foram contadas.

Resultados:

A administração de GMCSF e RANKL a progenitores de medula óssea pluripotente favorece sua diferenciação de osteoclastos. A presença de estrogênio suprimiu a fortemente a diferenciação de osteoclastos, enquanto a administração de 4a, 4h, e toremifeno sob estas condições suprimiu minimamente, porém dependentemente da dose, a diferenciação de osteoclastos (Figura 7).

O composto 3e foi altamente supressivo da atividade de osteoclastos e da atividade estimulada de osteoblastos, 3a suprimiu os osteoclastos, 3d estimulou os osteoblastos e suprimiu os osteoclastos (Figura 14) e 4h foi altamente supressivo da atividade de osteoclastos sob as condições testadas.

EXEMPLO 5

Os compostos inibem o crescimento de células de câncer de próstata independentemente de androgênio.

Materiais e Métodos:

A linhagem de células PC-3 de câncer de próstata foi colocada em placa em RPMI + 10% de SBFdc a 6.000 células por recipiente de uma placa com 96 recipientes. O meio foi mudado para
 5 RPMI + 1% de SBFdc sem fenol vermelho e as células foram tratadas por 72 hr com concentrações crescentes de MSREs.

Resultados:

Os compostos 4r, 4u e toremifeno inibiram todos o crescimento de células PC-3 em 100% a concentrações de 10 μ M.
 10 Porém, o composto 4h, sob as mesmas condições, inibiu o crescimento de células PC-3 em 75% mesmo na concentração de 1 μ M. O composto 4a inibiu parcialmente o crescimento em aproximadamente 50% (Figura 8). A inibição de crescimento de PC-3 foi determinada qualitativamente, *in vitro*, e representada como um sistema de
 15 classificação baseado na habilidade dos MSREs em inibir o crescimento. O número -4 é para compostos que induziram 100% de inibição de crescimento a 1 μ M, -3 para compostos que inibiram o crescimento em cerca de 75-90%, -2 para aproximadamente 50-70%, e -1 para inibição de crescimento menor que 50%.

20 O toremifeno e os compostos 4a, 3l, 4e, 4u, 4b, 4r e 4h inibiram, cada um, o crescimento (dados não mostrados). O toremifeno inibiu o crescimento em um nível de -2, como o fizeram os compostos 3l e 4h. Os compostos 4a, 4e e 4b apresentaram inibição moderada (-1); 4u e 4r demonstraram inibições
 25 apreciavelmente maiores representadas qualitativamente como -3 e -4, respectivamente.

EXEMPLO 6

Atividade estrogênica *in vivo* de algumas formas de incorporação dos compostos

Materiais e Métodos:

30 Ratos fêmea foram administrados com doses crescentes de toremifeno, estrogênio e os respectivos MSREs, e/ou ICI-182,780, e os pesos uterinos foram determinados. Os ratos que foram administrados somente com o veículo serviram como controles.

Resultados:

35 Os ratos que receberam os compostos 4a, 3d e 4g exibiram atividade estrogênica, em termos de peso uterino

aumentado, sob as condições testadas (Figuras 12 e 13). Quando os 4a, 4g foram co-administrados com estrogênio, um aumento no peso uterino foi observado. ICI-182,780 reverteu os efeitos dos 4a e 4g no aumento do peso uterino sob estas condições.

Os compostos 3e, 3l, 4h e 4e não exibiram nenhuma atividade estrogênica, ou anti-estrogênica no útero, e os compostos 3a, 3f, 4g, e 4a exibiram atividade estrogênica, *in vivo* (dados não mostrados).

EXEMPLO 7

Estabilidade metabólica de algumas formas de incorporação dos compostos em microcosmos de fígado humano

Materiais e Métodos:

Microsossomas de fígado humano foram utilizados como um sistema representativo para avaliar o potencial dos compostos para formar metabolitos potencialmente tóxicos indesejados ou farmacologicamente inativos devido ao metabolismo fase I.

Cada substrato ou controle de referência foi dissolvido a uma concentração de 10 mM em DMSO, a partir do que 5 μM de uma solução de reforço foi preparada por diluição em água. Os substratos (1 μM) foram incubados na presença de microsossomas de fígado humano (Xenotech LLC, Cidade de Kansas, MO) a 0,5 mg/mL fortalecidos com um sistema de regeneração NADPH a 37 °C e pH=7,4. O sistema de regeneração NADPH consistiu em de-hidrogenase de glicose-6-fosfato (1 unidade/mL) em 0,05 M de K_2HPO_4 . Incubações duplicadas foram executadas em tubos de agrupamento, de polipropileno, com 96 recipientes, em um volume final de 250 μL por reação. A 0, 2, 4, 6, 10, 30, e 60 minutos uma solução de parada (300 μL de acetonitrilo) foi acrescentada às alíquotas da mistura de reação. A proteína precipitada foi removida por centrifugação (3.000 rpm durante 15 minutos) e os supernatantes foram transferidos para placas limpas com 96 recipientes para análise.

Análise de LC-MS/MS:

As amostras foram injetadas em uma coluna de 5 μM de hexilfenila Phenomenex Luna com d.i. de 50 x 2 mm, provida com uma coluna de proteção. Uma fase móvel isocrática consistindo em

50% de acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água foi usada a uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Os íons moleculares protonados (M+H)⁺ do analito foram monitorados por um espectrômetro de massa quadripolo triplo MDS/Sciex API 4000QTrap usando ionização de modo positivo por *spray* de elétrons com uma temperatura de 500 °C e uma voltagem de *spray* de 4.000V. O tempo de análise total foi de 1,5 min por amostra.

Avaliação de dados:

A estabilidade metabólica foi definida como a quantidade de substrato metabolizado pela incubação com microssomas hepáticos e expressa como uma porcentagem da quantidade inicial de substrato (% remanescente) baseado na área de pico. A concentração de substrato inicial para cada analito foi de 1 µM. A área de pico inicial de cada substrato foi determinada no momento de tempo zero e a estabilidade metabólica foi avaliada baseado na mudança da área de pico do analito a partir do momento 0 min até um único ponto de tempo fixado para cada amostra (2-60 min, os pontos de tempo representativos são mostrados na Tabela 2 abaixo).

Resultados:

A Tabela 2 mostra o percentual de substrato remanescente depois de intervalos de incubação designados (0-60 minutos)

Tabela 2:

Substrato	% remanescente			
	0 min	10 min	30 min	60 min
^a Propanolol	100	76	69	56
^b Verapamil	100	101	36	11
3a	100	140	118	103
4a	100	105	95	74
3k	100	119	120	94
4h	100	99	86	70

^a Controle de Referência Lento de Microssomas de Fígado Humano

^b Controle de Referência Intermediário de Microssomas de Fígado Humano

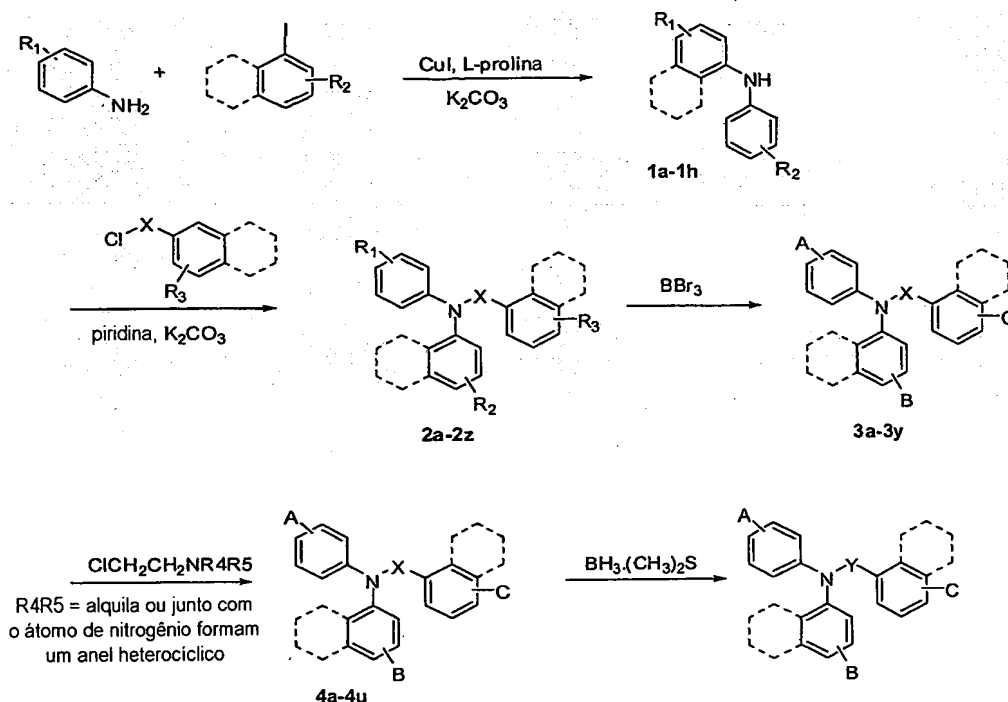
Quatro formas de incorporação dos compostos testados mostraram estabilidade razoável no sistema metabólico de Fase I comparado a Verapamil, um substrato conhecido por

inativação de citocroma mediada por P450 em microsomas de fígado humano (Ver Tabela 2). Os compostos 3a e 3k foram resistentes a reações oxidativas e redutivas, com 10% e 94% de substrato inicial remanescente, respectivamente, depois de um tempo de reação de 60 minutos. 4a e 4h apresentaram reatividade moderada no ensaio, com 74% e 70% de remanescência depois do período de incubação. Estes dados sugerem que a substituição do anel de piperidina nos compostos 4a e 4h os torna parcialmente susceptíveis à transformação metabólica de Fase I. Geralmente não é provável que os compostos avaliados tenham uma significativa extração hepática de primeira passada mediada pela Fase I. Como a determinação da estabilidade metabólica é apenas uma medição *in vitro* para descrever a taxa e extensão do destino metabólico *in vivo* potencial dos compostos, estudos adicionais estão em curso para identificar outros caminhos metabólicos que provavelmente contribuam para sua inativação biológica, elucidem a estrutura de metabolitos pertinentes, e confirmem se o perfil farmacocinético *in vivo* é consistente com estes dados preliminares *in vitro*.

EXEMPLO 8

Síntese Geral de Derivados de N,N-bis Arila

Benzamida



Síntese geral de di-arilanilinas

Uma mistura de arilamina (1,5 equivalentes), iodida de arila (1 equivalente), K_2CO_3 (2 equivalentes), CuI (0,1 equivalente) e Z-prolina (0,2 equivalentes) foram misturados
 5 juntos e dissolvidos em DMSO anidro à temperatura ambiente. Então, a mistura de reação foi mexida e aquecida a 90 °C durante 28 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e hidrolizada com água. EtOAc foi adicionado à para dividir a solução. A camada de EtOAc foi separada, lavada com salmoura, e
 10 secada em $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica) usando 5% de EtOAc/hexanos como eluente para dispor a di-arilanilina correspondente.

Bis-(4-metóxifenila)amina (1a): sólido amarelo-pálido, 73% de rendimento. M.p. 98,6-99,0 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,93-6,81 (m, 8H), 5,37 (s, br, 1H), 3,78 (s, 6H), MS m/z 228,4 (M-H)⁺.

N-(4-Metóxifenila)-fenilamina (1b): sólido amarelo-pálido, 70% de rendimento. M.p. 106,3-106,5 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,24-7,18 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 4H), 5,61 (s, br, 1H), 3,79 (s, 3H), MS m/z 200,1 (M+H)⁺.

N-(4-Metóxifenila)-N-3-metóxifenilamina (1c): sólido amarelo-pálido, 54% de rendimento. M.p. 69,7-70,0 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,93-6,81 (m, 8H), 5,37(s, br, 1H), 3,78 (s, 6H), MS m/z 228,4 (M-H)⁺.

N-(4-Fluorofenila)-N-4-metóxifenilamina (1d): sólido amarelo-pálido, 54% de rendimento. M.p. 60,6-61,0 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,01-6,83 (m, 8H), 3,78(s, 3H), MS m/z 217 (M)⁺.

N-(4-Metóxifenila)-N-1-naftilamina (1e): sólido amarelo-pálido, 54% de rendimento. M.p. 105,8-106,0 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,00 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,05 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,88 (d, 2H, J=8,5 Hz), 3,80 (s, 3H), MS m/z
 35 249 (M)⁺.

N-(4-Benzilóxi)fenila)-N-4-metóxi)fenilamina (1f):

sólido amarelo-pálido, 54% de rendimento. M.p. 108,0-108,4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34-7,08 (m, 5H), 6,90-6,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), MS m/z 306 (M+H)⁺.

5 N-[4-(Benzilóxi)fenila]bifenila-4-amina (1g):

sólido marrom claro, 40,2% de rendimento. M.p. 136-138 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,04 (s, 2H, CH₂), 6,93-6,99 (m, 4H, ArH), 7,02-7,11 (m, 2H, ArH), 7,22-7,48 (m, 9H, ArH), 7,53-7,56 (m, 3H, ArH). MS m/z 352,2 (M+H)⁺.

10 N-[4-(Benzilóxi)fenila]bifenila-4-amina (1h):

sólido marrom claro. 40,2% de rendimento. M.p. 136-138 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,56-7,53 (m, 3H, ArH), 7,48-7,22 (m, 9H, ArH), 7,11-7,02 (m, 2H, ArH), 6,99-6,93 (m, 4H, ArH), 5,04 (s, 2H, CH₂); MS m/z 352,2 (M+H)⁺.

15 EXEMPLO 9**Síntese geral de benzamidas**

Uma mistura de arilanilina (1 equivalente), cloreto de benzoíla (1,3 equivalentes), e piridina (6 equivalentes) foram misturados juntos e dissolvidos em THF anidro à temperatura ambiente. A mistura foi mexida e refluxada durante 24 horas. A solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e hidrolizada por adição de 2 N de uma solução de HCl. A solução foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada para remover o excesso de ácido, secada em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando EtOAc/hexanos (3/7 v/v) para dispor os compostos de benzamida correspondentes.

4-Metóxi-N,N-bis-(4-metóxi)fenila)-benzamida (2a):

30 sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 119,5-120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,42 (d, 2H, J=8,9 Hz), 7,05 (d, 4H, J=8,8 Hz), 6,81 (d, 4H, J=8,9 Hz), 6,71 (d, 2H, J=8,9 Hz), 3,77 (s, 9H), MS m/z 364 (M+H)⁺

3-Metóxi-N,N-bis-(4-metóxi)fenila)-benzamida

35 (2b): sólido branco, 99% de rendimento. M.p. 113,5-113,6 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1. 7,17-7,14 (m, 5H), 6,97-6,95 (m, 3H), 6,87-6,84 (m, 4H), MS m/z 364 (M+H)⁺.

4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(3-metóxifenila)-benzamida (2c): sólido branco, 79% de rendimento. M.p. 154,5-154,9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,31-7,13 (m, 7H), 6,75-6,68 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 356 (M+Na)⁺.

N,N-Bis-(4-metóxifenila)-benzamida (2d): sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 77-77,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), MS m/z 356 (M+Na)⁺.

4-Metóxi-N,N-difenila-benzamida (2e): sólido branco, 99% de rendimento. M.p. 133,5-133,9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,45-7,42 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 6H), 6,71-6,68 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na)⁺.

3-Metóxi-N,N-difenila-benzamida (2f): sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 122-122,2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,45-7,42 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 6H), 6,71-6,68 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na)⁺.

N,N-difenila-benzamida (2g): sólido branco, 89% de rendimento. M.p. 178,4-179,3 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,21-7,14 (m, 8H), MS m/z 296 (M+Na)⁺.

N-(4-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2h): sólido branco, 95% de rendimento. M.p. 153-154,2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,30-7,02 (m, 8H), 6,83-6,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na)⁺.

N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2i): sólido branco, 93% de rendimento. M.p. 103-105,9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,31-7,15 (m, 9H), 6,75-6,70 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), MS m/z 326 (M+Na)⁺.

4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2j): sólido branco, 78% de rendimento. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 5H), 6,83-6,80 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), MS m/z 356 (M+Na)⁺.

4-Metóxi-N-(3-metóxifenila)-N-fenila-benzamida (2k): sólido branco, 84% de rendimento. M.p. 119,0-119,5 °C. ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,31-7,13 (m, 7H), 6,75-6,68 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 356 (M+Na)⁺.

N,N-Bis(4-metóxifenila)-4-fluorobenzamida (2l):

sólido branco, 98% de rendimento. M.p. 122,2-122,4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), MS m/z 356 (M+Na)⁺.

4-Metóxi-N,N-difenila-sulfonamida (2m): sólido

branco, 89% de rendimento. M.p. 153,0-153,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64-7,61 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 10H), 6,94-6,91 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), MS m/z 362 (M+Na)⁺.

4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(4-fluorofenila)-

benzamida (2n): sólido branco, 97% de rendimento. M.p. 133,5-134,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11-6,66 (m, 15H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), MS m/z 384 (M+H)⁺.

4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-(1-naftila)-

benzamida (2o): sólido branco, 65% de rendimento. M.p. 144,0-144,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11-6,66 (m, 15H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), MS m/z 384 (M+H)⁺.

N-(4-Metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-1-

naftilamida (2p): sólido branco, 95% de rendimento. M.p. 143,5-144,0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,25-8,22 (m, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,57-7,22 (m, 9H), 6,96-6,63 (m, 8H), 4,99 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), MS m/z 460 (M+H)⁺.

4-Cloro-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-

benzamida (2q): sólido branco, 96% de rendimento. M.p. 130,0-131,4 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ . MS m/z 444 (M+H)⁺.

4-Ciano-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-

benzamida (2r): sólido branco, 85% de rendimento. M.p. 147,6-148,0 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ . MS m/z 435 (M+H)⁺.

N-(4-Metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-2-

naftilamida (2s): sólido branco, 58% de rendimento. M.p. 174,9-175,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,13-7,10 (m, 4H), 6,88-6,78 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), MS m/z 460 (M+H)⁺.

4-(Benzilóxi)-N-[4-(benzilóxi)fenila]-N-(4-metóxifenila)benzamida (2t): sólido marrom claro. 72,4% de rendimento. M.p. 175-178 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,37-7,34 (m, 12H, ArH), 7,13-7,10 (m, 4H, ArH), 6,96-6,89 (m, 2H, ArH), 6,88-6,86 (m, 4H, ArH), 5,06 (s, 4H, 2 X CH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), MS m/z 516,3 (M+H) $^+$.

N-[4-(Benzilóxi)fenila]-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)benzamida (2u): óleo amarelo. 71,3% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 57,44-7,34 (m, 7H, ArH), 7,07-7,04 (m, 4H, ArH), 6,89-6,86 (m, 2H, ArH), 6,82-6,79 (m, 2H, ArH), 6,72-6,69 (m, 2H, ArH), 5,01 (s, 2H, CH_2), 3,77 (s, 6H, 2 X OCH_3), MS m/z 462,1 (M+Na) $^+$.

N-[4-(Benzilóxi)fenila]-N-bifenila-4-ila-4-metóxibenzamida (2v): espuma amarelo-claro. 78,6% de rendimento. M.p. 70-72 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,66-7,57 (m, 4H, ArH), 7,47-7,32 (m, 10H, ArH), 7,30-7,23 (m, 2H, ArH), 7,18-7,07 (m, 2H, ArH), 7,00-6,92 (m, 2H, ArH), 6,89-6,80 (m, 2H, ArH), 5,06 (s, 2H, CH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), MS m/z 508,3 (M+Na) $^+$.

4-Ciano-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2w): sólido amarelo pálido, 96% de rendimento. M.p. 125-128 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,77-7,74 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 7H), 6,88(d, 2H, $J=7,92$ Hz), 3,71 (s, 3H), MS m/z 351 (M+Na) $^+$.

3-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2x): óleo amarelo-pálido. 98,8% de rendimento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 57,30-7,25 (m, 2H, ArH), 7,18-7,07 (m, 6H, ArH), 7,01-6,98 (m, 2H, ArH), 6,83-6,80 (m, 3H, ArH), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,68 (s, 3H, OCH_3), MS m/z 356,1 (M+Na) $^+$.

4-Ciano-N-(3-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2y): óleo marrom, 85% de rendimento. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,77-7,75 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), MS m/z 351 (M+Na) $^+$.

4-Ciano-N,N-difenilbenzamida (2z): sólido marrom claro, 85% de rendimento. M.p. 145-147 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 10H), MS m/z 321 (M+Na) $^+$.

EXEMPLO 10**Procedimento geral para demetilação de derivados de benzamida usando BBr₃**

Um composto de metóxi-benzamida foi dissolvido em
 5 CH₂Cl₂ seco. BBr₃ (1,0 M de solução de CH₂Cl₂) foi adicionado por
 gotejamento a 0 °C. A solução de reação foi lentamente aquecida à
 temperatura ambiente e foi permitido que fosse mexida durante a
 noite à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C em um
 banho de gelo e hidrolizada adicionando-se água. EtOAc foi
 10 adicionado para dividir a solução. A camada orgânica foi separada;
 a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi
 lavada com salmoura e secada em MgSO₄ anidro. O solvente foi
 removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
 cromatografia de coluna de *flash* usando CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/9 v/v) para
 15 dispor os compostos fenólicos.

Os seguintes compostos foram sintetizados como
 descrito acima e caracterizados e resumidos na Tabela 1: 4-
 Hidróxi-N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3a); 3-Hidróxi-N-bis-
 (4-hidróxifenila)-benzamida (3b); 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-
 20 (3-hidróxifenila)-benzamida (3c); N,N-Bis-(4-hidróxifenila)-
 benzamida (3d); 4-Hidróxi-N,N-difenila-benzamida (3e); 3-Hidróxi-
 N,N-difenila-benzamida (3f); N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-
 benzamida (3g); N-(3-Hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3h); 4-
 Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3i); 4-Hidróxi-N-
 25 (3-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3j); N,N-Bis(4-
 hidróxifenila)-4-fluorobenzamida (3k); 4-Hidróxi-N,N-difenila-
 fenilsulfonamida (3l); 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-
 (fluorofenila)-benzamida (3m); N,N-Bis(4-hidróxifenila)-1-
 naftilamida (3n); 4-Hidróxi-N-(1-Naftila)-N-(4-hidróxifenila)-
 30 benzamida (3o); 4-Ciano-N,N-Bis(4-hidróxifenila)-benzamida (3p);
 3-Ciano-N,N-Bis(4-hidróxifenila)-benzamida (3q); N,N-Bis(4-
 hidróxifenila)-2-naftilamida (3r); 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-
 iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3s); 3-Cloro-N-[4-
 (2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida
 35 (3t); N-Bifenila-4-ila-N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-benzamida (3u);
 N-Bifenila-4-ila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3v); 4-
 Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-

benzamida (3w); 3-Hidróxi-N-(4- hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3x); N-Bifenila-4-íla-4-hidróxi-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (3y); 4-Ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10a); N,N-bis(4-hidróxifenila)bifenila-4-carboxamida (10c); N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,4-dimetilbenzamida (10d); N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (10e); 3-fluoro-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10f); 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida (10i); N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,3-dimetilbenzamida (10j); 3-fluoro-4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10k); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-propilbenzamida (10l); 3,4-di-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10m); 4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3-metilbenzamida (10n); N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,4-dimetilbenzamida (10q); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metilbenzamida (10s); 4,4'-(2,3-dimetilbenzilazanedíila)difenol (10t); 4-formila-N,N-bis(4- hidróxifenila)-benzamida (10u); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-(trifluorometila)benzamida (11b); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-nitrobenzamida (11d); 3-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida (11e); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metóxi-1-naftamida (11i); 4-((hidróxi-imino)metila)-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida (11l); N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-pentilbenzamida (11p); 4-terto-butila-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida (11r); ácido 3-{4-[Bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila}-acrílico (11t); ácido 3-{4-[Bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-fenila}-propiónico (11u); N,N-bis-(4-hidróxi-fenila)-4-(3-hidróxi-propila)-benzamida (11v); N-(4-hidróxifenila)-4-(3-hidróxi-propila)-N-(4-metóxi-fenila)-benzamida (11w); 4-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-(trifluorometil)-benzamida (11x); 3-fluoro-N-(4-fluorofenila)-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida (11y); e N,N-bis(4-hidróxifenila)-isonicotina-amida (11aa).

Procedimentos gerais para debenzilação de benzilóxfenila-benzamidas

O composto foi dissolvido em EtOH em uma garrafa de hidrogenação de 250 mL. Pó de Pd/C (5% mol) foi acrescentado à solução. O recipiente de reação foi montado em um aparato de hidrogenação sob gás de hidrogênio na pressão de 20 psi. A reação

foi monitorada por TLC até o desaparecimento do material inicial. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* com hexanos/EtOAc = 3/2 v/v para dispor o produto desejado.

5 Os seguintes compostos foram sintetizados como descrito acima e caracterizados e resumidos na Tabela 1: 4-Cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5a); 4-Ciano-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5b); 3-Cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5c); 4-Hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5d); N-(4-Hidróxifenila)-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5e).

EXEMPLO 11

Síntese geral de O-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamidas e análogos

15 A uma solução de hidróxifenila contendo um análogo de benzamida (1 equivalente) em acetona, K_2CO_3 (3 equivalentes) e sal de hidrocloreto N-cloro-etil-piperidina (1,2 equivalentes) foram adicionados. A solução foi aquecida em refluxo durante 6 horas. A solução foi evaporada para secar. O resíduo foi
20 hidrolizado adicionando-se água, e então extraído com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram separadas e secadas em $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de *flash* com cloreto de metileno/metanol = 9/1 v/v para dar o composto desejado. Os sais
25 de hidrocloreto foram preparados acrescentando-se HCl em Et_2O à solução de metanol dos compostos seguido por evaporação dos solventes.

Os seguintes compostos foram sintetizados como descrito acima e caracterizados e resumidos na Tabela 1: N-(4-Hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida
30 (4a); N-(fenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4b); N,N-difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida hidrocloreto (4c); N,N-difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida hidrocloreto (4d); N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-
35 benzamida hidrocloreto (4e); N,N-difenila-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-sulfonamida hidrocloreto (4f); N-(4-Fluorofenila)-N-[4-hidróxifenila]-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-

benzamida (4g); N-(4-Hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida hidroclicorida (4h); 3-(2-piperidina-1-iletóxi)-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (4i); 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4j);

5 4-Cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4k); 4-Ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4l); 3-Cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4m); 4-Metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4n);

10 N-Bifenila-4-íla-N-(4-hidróxifenila)-4-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4o); 4-Metóxi-N-fenila-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4p); N-(4-Hidróxifenila)-N-fenila-3-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4q); N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-4-propilbenzamida (10o); N-(4-

15 hidróxifenila)-2,3-dimetil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-benzamida (10p); N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(pirrolidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11a); N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-4-(trifluorometila)benzamida (11c); N-(4-Hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-1-naftamida (11f); 3-fluoro-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11g);

20 N-(4-hidróxifenila)-4-nitro-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11h); N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-2-naftamida (11j); N-(4-hidróxifenila)-2,4-dimetil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11m); N-(4-hidróxifenila)-3,5-dimetil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11m); 4-((2,3-dimetilbenzila)(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)amino)fenol (11o);

25 N-(4-hidróxifenila)-4-pentila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11q); 4-terto-butila-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11s);

30 N-(4-hidróxifenila)-4-metil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)benzamida (11z); e N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)-fenila)-isonicotinamida (11ab).

35

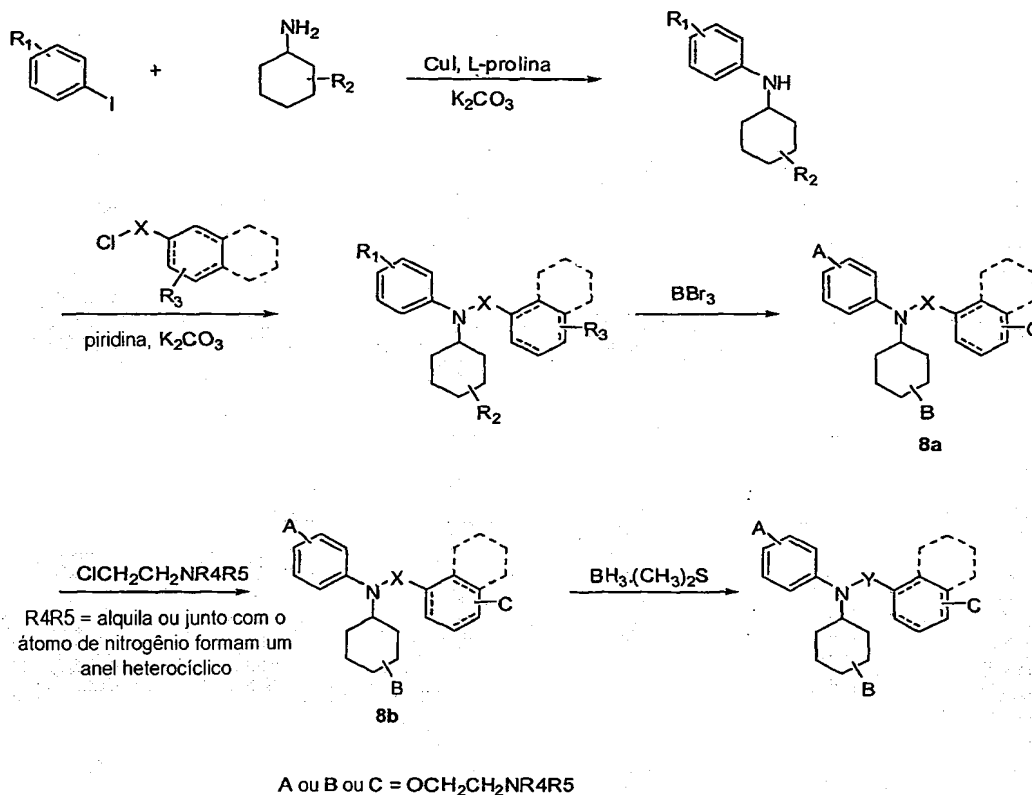
Síntese de dois MSREs seguidos

N-(4-Fluorofenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-[4-(2-piperidina-1-íla-etóxi)]-benzamida di-hidroclicorida

(4r); N,N-Bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida di-hidroclorida (4s); N,N-Bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida di-hidroclorida (4t); e N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida di-hidroclorida (4u).

EXEMPLO 12

Procedimentos gerais para síntese de bis-amilamidas de ácido de ciclo-hexanocarboxílico



N-Ciclo-hexila-4-metóxifenilamina

Este composto foi sintetizado de acordo com a literatura. Os dados de NMR e MS e o ponto de fusão são consistentes com aqueles informados na literatura. ref.(D. MA, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* 2003, 5, 2453.)

Procedimentos gerais para síntese de bis-amilamidas de ácido ciclo-hexanocarboxílico

Arilanilina (1 equivalente), cloreto de ciclo-hexilcarbonila (1,3 equivalentes), e piridina (6 equivalentes) foram misturados. A mistura de reação foi mexida e aquecida a 90 °C durante 24 horas. A solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e hidrolizada por adição de 2 N de uma

solução de HCl. A solução foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada para remover o excesso de ácido, secada em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando EtOAc/hexanos (3/7 v/v) para dispor o composto de ciclo-hexilamida correspondente.

N-(4-metóxfifenila)-N-(4-benzilóxfifenila)-amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico (8a): sólido branco, 92% de rendimento. M.p. 102,7-128,0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40-6,90 (m, 13H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,41-2,04 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 7H), 1,28-1,06 (m, 3H), MS m/z 438 (M+Na)⁺.

Procedimento geral para síntese de bis-N-Hidróxifenila de ácido ciclo-hexanocarboxílico

Um composto de metóxfifenilciclo-hexilamida foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco. BBr₃ (1,0 M de solução de CH₂Cl₂) foi adicionado por gotejamento com uma seringa mexendo-se a 0 °C. A solução de reação foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e foi permitido que fosse mexida durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de gelo e hidrolizada adicionando-se água. EtOAc foi adicionado para dividir a solução. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando sílica-gel com CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/9 v/v) para dispor um composto puro do fenólico desejado.

bis(4-hidróxifenila)-amida de ácido ciclo-hexanocarboxílico (8b): sólido branco, 86% de rendimento. M.p. 265,1-266,2 °C (decomposto). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,17-6,70 (m, 4H), 6,78-6,67 (m, 4H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), MS m/z 334 (M+Na)⁺.

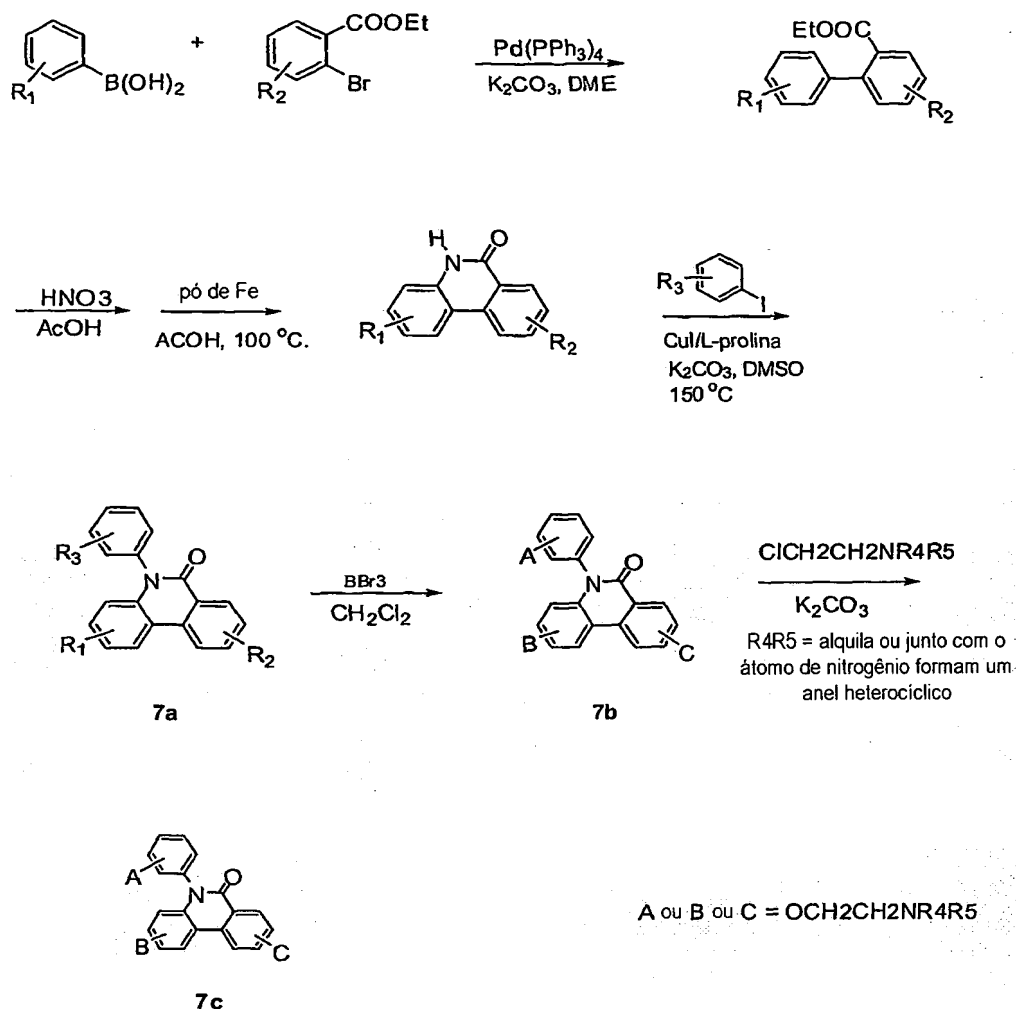
EXEMPLO 13

Síntese geral de 5-[4-metóxfifenila]-5H-fenantridina-6-ona

5 Ema mistura de 6-(5H)-fenantridinona (1,5
equivalentes), 4-iodo-anisola (1 equivalente), K_2CO_3 (2
equivalentes), CuI (0,1 equivalente) e L-prolina (0,2
equivalentes) foram misturados juntos e dissolvidos em DMSO anidro
à temperatura ambiente. Então, a mistura de reação foi mexida e
aquecida a 150 °C durante 28 horas. A mistura foi resfriada à
temperatura ambiente e hidrolizada com água. EtOAc foi adicionado
para dividir a solução. A camada de EtOAc foi separada, lavada com
salmoura, e secada em $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido sob
10 pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de
cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica) usando
EtOAc/hexanos (2/3 v/v) para dispor o produto desejado.

5-[4-metóxifenila]-5H-fenantridina-6-ona (7a):
sólido amarelo. 65% de rendimento. M.p. 217,0-218,5 °C
15 (decomposto). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,54-
8,51 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,66 (m,
1H), 7,43-7,28 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), MS
m/z 302 (M+H) $^+$.

Síntese geral de 5-[4-hidróxifenila]-5H-fenantridina-6-ona



Uma 5-[4-metóxifenila]-5H-fenantridina-6-ona foi dissolvida em CH₂Cl₂ seco. BBr₃ (1,0 M de solução de CH₂Cl₂) foi adicionado por gotejamento com uma seringa mexendo-se a 0 °C. A solução de reação foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e foi permitido que fosse mexida durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de gelo e hidrolizada adicionando-se água. EtOAc foi adicionado para dividir a solução. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando sílica-gel com CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/9 v/v) para dispor um composto puro do fenólico desejado.

5-[4-hidróxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7b):

sólido amarelo, 78% de rendimento. M.p. 325,7-327,0°C (decomposto). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,82 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,65-6,63 (m, 1H), MS m/z 310 (M+Na)⁺.

Síntese geral de derivados de 5-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-fenantridina-6-ona

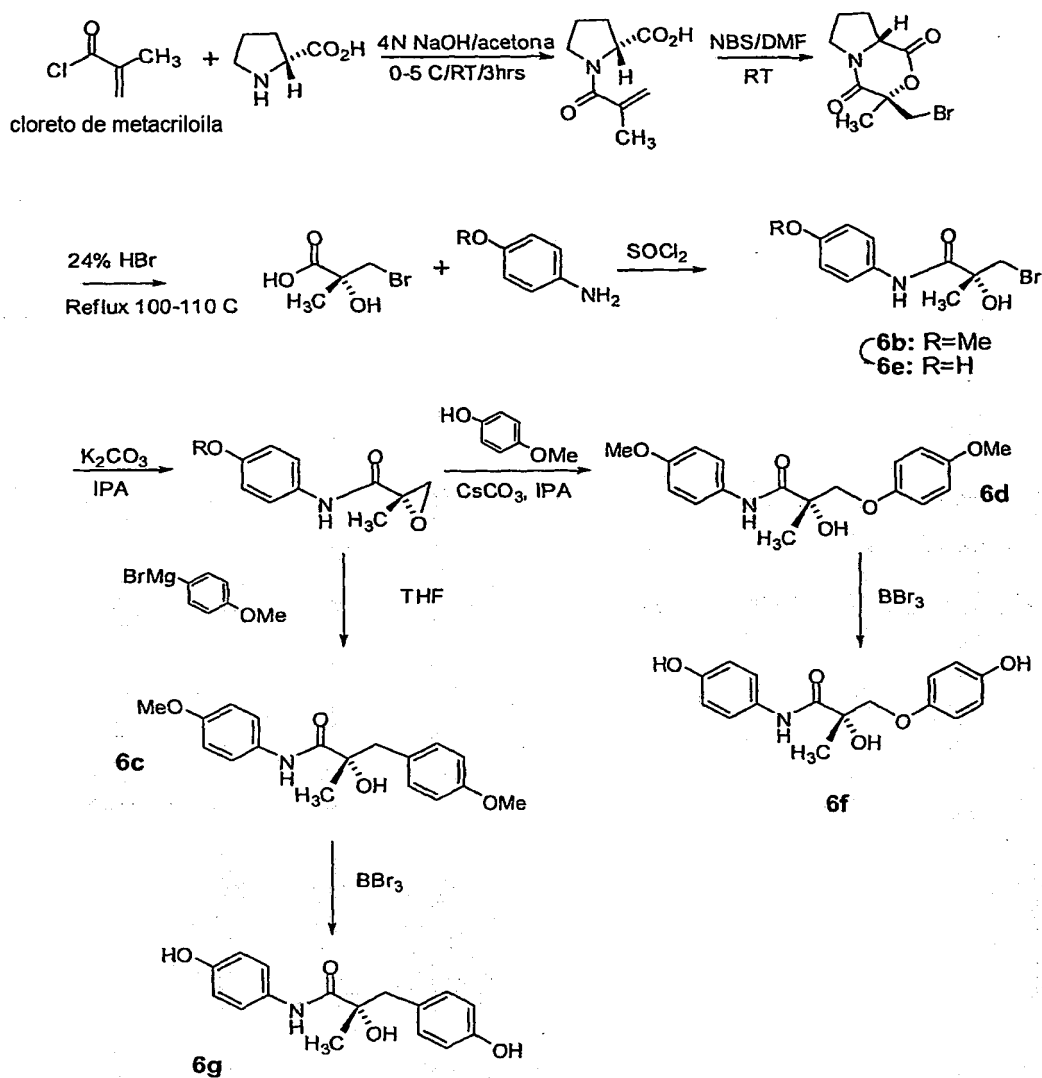
A uma solução de 5-[4-hidróxifenila]-fenantridina-6-ona (1 equivalente) em acetona, K₂CO₃ (3 equivalentes) e sal de N-cloro-etilpiperidina hidrocloreto (1,2 equivalentes) foram adicionados. A solução foi aquecida em refluxo durante 6 horas. A solução foi evaporada e secada. O resíduo foi hidrolizado adicionando-se água, e então extraído com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram separadas e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de *flash* (sílica-gel; cloreto de metileno/metanol = 9/1 v/v) para dar o composto desejado. Os sais de hidrocloreto foram preparados adicionando-se HCl em Et₂O à solução de metanol dos compostos seguido por evaporação dos solventes.

5-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7c):

sólido amarelo, 79% de rendimento. 220,0-221,5 °C (decomposto). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56-8,53 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 4,45 (tr, 2H, J=5,1 Hz), 3,16 (tr, 2H, J=5,1 Hz), 2,94 (br, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 2H), MS m/z 399 (M+H)⁺.

EXEMPLO 14

Síntese Geral de 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, e 6g



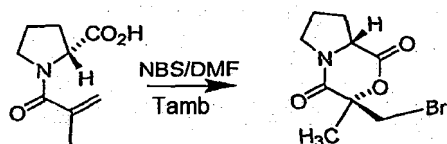
Ácido

(2R)-1-Metacrilóila-pirrolidina-2-

carboxílico

- 5 D-Prolina, 14,93 g, 0,13 mol, foi dissolvida em 71 mL de 2 N de NaOH e resfriada em um banho de gelo; a solução alcalina resultante foi diluída com acetona (71 mL). Uma solução de acetona (71 mL) de cloreto de metacrilóila (13,56 g, 0,13 mol) e 2 N de solução de NaOH (71 mL) foram acrescentados simultaneamente durante 40 min à solução aquosa de D-prolina em
- 10 banho de gelo. O pH da mistura foi mantido a 10-11 °C durante a adição do cloreto de metacrilóila. Depois de mexida (3 h, temperatura ambiente), a mistura foi evaporada à vácuo a uma temperatura de 35-45 °C para remover a acetona. A solução

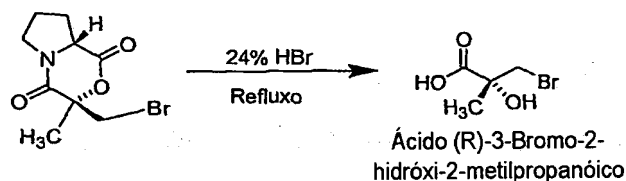
resultante foi lavada com éter de etilo e foi acidificada para um pH = 2 com HCl concentrado. A mistura ácida foi saturada com NaCl e foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). Os extratos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados por um filtro Celite, e evaporados a vácuo para dar o produto bruto como um óleo incolor. A recristalização do óleo a partir de éter de etilo e hexanos dispôs 16,2 (68%) do composto desejado como cristais incolores: M.p. 102-103 °C (lit. [214] mp 102,5-103,5 °C); o espectro de NMR deste composto demonstrou a existência de dois rotâmeros do composto título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s) e 5,15 (s) para o primeiro rotâmero, 5,15 (s) e 5,03 (s) para o segundo rotâmero (total 2H para ambos os rotâmeros, vinil CH₂), 4,48-4,44 para o primeiro rotâmero, 4,24-4,20 (m) para o segundo rotâmero (total 1H para ambos os rotâmeros, CH no centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH₂), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ para o rotâmero principal, 173,3 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para o rotâmero secundário, 174,0 170,0, 141,6, 115,2, 60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ + 80,8° (c = 1, MeOH); Análogo Calculado para C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.



(3R,8aR)-3-Bromometila-3-metila-tetra-hidro-pirrólo[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona

Uma solução de N-bromo-sucimida (NBS) (23,5g, 0,132 mol) em 100 mL de DMF foi acrescentada por gotejamento a uma solução mexida de (metil-acriloíla)-pirrolidina (16,1 g, 88 mmol) em 70 mL de DMF sob argônio à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi mexida por 3 dias. O solvente foi removido a vácuo, e um sólido amarelo foi precipitado. O sólido foi suspenso em água, mexido de um dia para o outro à temperatura ambiente, filtrado, e secado para dar 18,6 (81%) (menor peso quando secado ~ 34%) do composto título como um sólido amarelo: M.p. 152-154 °C

(lit. [214] mp 107-109 °C para o s-isômero); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,69 (dd, $J=9,6$ Hz, $J=6,1$ Hz, 1H, CH no centro quiral), 4,02 (d, $J=11,4$ Hz, 1H, CHHa), 3,86 (d, $J=11,4$ Hz, 1H, CHHb), 3,53-3,24 (m, 4H, CH_2), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H, CH_2 e CH), 1,56 (s, 2H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} +124,5^\circ$ ($c = 1,3$, clorofórmio); Análogo Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$: C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.



Ácido (2R)-3-bromo-2-hidróxi-2-metilpropanóico

Uma mistura de bromolactona (18,5g, 71 mmol) em 300 mL de 24% HBr foi aquecida em refluxo por 1 h. A solução resultante foi diluída com salmoura (200 mL), e extraída com acetato de etilo (100 mL x 4). Os extratos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado (100 mL x 4). A solução aquosa foi acidificada com HCl concentrado para pH = 1, o qual, por sua vez, foi extraído com acetato de etilo (100 mL x 4). A solução orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 , filtrada por filtro Celite, e evaporada a vácuo para secas. A recristalização de tolueno dispôs 10,2 g (86%) do composto desejado como cristais incolores: M.p. 107-109 °C (Lit. [214] mp 109-113 °C para o s-isômero); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,63 (d, $J=10,1$ Hz, 1H, CHHa), 3,52 (d, $J=10,1$ Hz, 1H, CHHb), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} +10,5^\circ$ ($c = 2,6$, MeOH); Análogo Calculado para $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$: C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.

Síntese de (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6b)

Ácido (R)-3-Bromo-2-hidróxi-2-metilpropanóico (8,54 g, 46,7 mmol) foi colocado em um frasco de 250 mL com três pescoços e fundo arredondado provido com uma barra para mexer e um

funil de adição, e dissolvido em 100 mL de THF anidro à temperatura ambiente. A solução foi resfriada a 0 °C. Então, SOCl₂ (7,78 g, 65,4 mmol) foi adicionado por gotejamento mexendo-se por 3 horas. p-Anisidina (5,00 g, 40,6 mmol) e trietilamina (6,62 g, 65,4 mmol) foram acrescentadas à mistura a 0 °C. A mistura de reação foi mexida de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um resíduo amarelo que foi dissolvido em acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução de NaHCO₃ saturada e secada em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido e o resíduo foi sujeito cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar um produto sólido branco, 8,50 g, 63,2% de rendimento.

Síntese de (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-metóxfifenila)-

2-metilpropanamida (6c)

(R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-metóxfifenila)-2-metilpropanamida (6b) (5,80 g, 20,13 mmol) e K₂CO₃ (5,56 g, 40,26 mmol) foram colocados em um frasco de 500 mL de fundo redondo provido com uma barra para mexer. 150 mL de acetona foram adicionados, à temperatura ambiente. A solução de reação foi aquecida em refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar um produto sólido branco, (S)-N-(4-metóxfifenila)-2-metilóxirano-2-carboxamida, 4,00 g, 96,0% de rendimento.

Em um frasco de 500 mL com pescoço único e fundo redondo, provido com uma barra para mexer, uma rolha de borracha e uma entrada de nitrogênio, foram adicionados (S)-N-(4-metóxfifenila)-2-metilóxirano-2-carboxamida (1,00 g, 4,83 mmol) e THF anidro (50 mL). A solução foi resfriada a -78 °C em um banho de gelo seco-acetona. Uma solução de brometo de 4-Metóxfifenil-magnésio (14,50 mL de uma solução de 0,5 M de THF, 7,25 mmol) foi adicionada por gotejamento mexendo-se a -78 °C. A solução resultante foi mexida a -78 °C durante 30 minutos e então à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi extingüida adicionando-se 20 mL de uma solução de NH₄Cl saturada a 0 °C.

EtOAc (3 x 30 mL) foi adicionado para extrair a solução. As camadas orgânicas foram separadas, lavadas com salmoura (20 mL) e secadas em MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia de
 5 coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar um produto sólido branco, (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida (6c), 0,60 g, 39,5% de rendimento.

Síntese de (S)-2-hidróxi-3-(4-metóxfenóxi)-JV-(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida (6d)

10 (S)-N-(4-Metóxfenila)-2-metilóxirano-2-carboxamida (0,50 g, 2,41 mmol), 4-metilfenol (0,39 g, 3,14 mmol) e K_2CO_3 (0,67 g, 4,82 mmol) foram colocados em um frasco de 250 mL de fundo redondo provido com uma barra para mexer. 100 mL de isopropanol foram adicionados à temperatura ambiente. A solução de
 15 reação foi aquecida em refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 2/3 v/v) para dar um produto sólido branco, (S)-2-hidróxi-3-(4-metóxfenóxi)-N-(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida (6d), 0,79 g,
 20 98,8% de rendimento.

Síntese de (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-hidróxfenila)-2-metilpropanamida (6e)

(R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-metóxfenila)-2-metilpropanamida (6b) (0,55 g, 1,91 mmol) foi dissolvido em 25 mL
 25 de cloreto de metileno anidro em um frasco seco de 250 mL de fundo arredondado provido com uma barra para mexer, entrada de nitrogênio, e uma rolha de borracha. Uma solução de BBr_3 (16,0 mL de uma solução de 0,5 M de CH_2Cl_2 , 8,0 mmol) foi adicionada por gotejamento mexendo-se a 0 °C. A solução de reação foi mexida de
 30 um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi extinguida adicionando-se 20 mL de água e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas de EtOAc foram separadas e secadas em MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* (gel de
 35 sílica, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar um produto sólido branco,
 (R)-3-bromo-2-hidróxi-N-(4-hidróxfenila)-2-metilpropanamida (6e), 0,51 g, 97,9% de rendimento.

Síntese de (S)-2-hidróxi-3-(4-hidróxifenóxi)-N-(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6f)

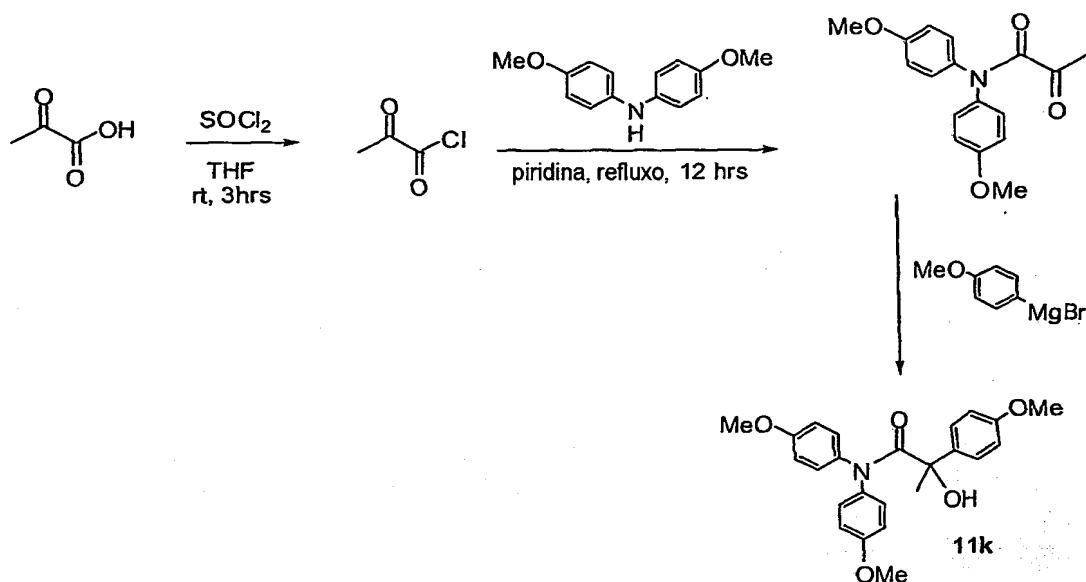
(S)-2-hidróxi-3-(4-metóxifenóxi)-N-(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6d) (0,20 g, 0,60 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (30 mL). BBr₃ (4 mL de uma solução de 1,0 M de CH₂Cl₂) foi adicionado por gotejamento com uma seringa mexendo-se à temperatura ambiente. Foi permitido que a solução de reação fosse mexida de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de gelo e hidrolizada adicionando-se água (25 mL). EtOAc (50 mL) foi adicionado para dividir a solução. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando sílica-gel com hexanos/EtOAc (3/7 v/v) para dispor um produto sólido branco, (S)-2-hidróxi-3-(4-hidróxifenóxi)-N-(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6f), 0,13 g, 67,2% de rendimento.

Síntese de (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6g)

(S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-metóxifenila)-2-metilpropanamida (6c) (0,20 g, 0,63 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (20 mL). BBr₃ (6 mL de uma solução de 1,0 M de CH₂Cl₂) foi adicionado por gotejamento por meio de uma seringa mexendo-se à temperatura ambiente. A solução de reação foi mexida de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de gelo e hidrolizada adicionando-se água (25 mL). EtOAc (50 mL) foi adicionado para dividir a solução. A camada orgânica foi separada; a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de *flash* usando sílica-gel com hexanos/EtOAc (3/7 v/v) para dispor um produto sólido branco, (S)-2-hidróxi-N,3-bis(4-hidróxifenila)-2-metilpropanamida (6g), 0,12 g, 65,6% de rendimento.

EXEMPLO 15

Síntese de 11k



Síntese de 2-hidróxi-N,N,2-tri(4-hidróxifenila)propanamida (11k)

5 Ácido pirúvico (1,00 g, 11,34 mmol) foi colocado em um frasco de 250 mL com três pescoços e fundo arredondado provido com uma barra para mexer, um condensador de refluxo e uma entrada de nitrogênio, e dissolvido em 30 mL de THF anidro à temperatura ambiente. Então, SOCl_2 (2,03 g, 17,01 mmol) foi

10 adicionado por gotejamento mexendo-se por 3 horas à temperatura ambiente. Bis(4-metóxifenila)amina (2,00 g, 8,72 mmol) foi adicionado sob proteção de nitrogênio. Piridina (4,14 g, 52,3 mmol) foi acrescentada à mistura a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 12 horas. A reação foi extingüida

15 adicionando-se 30 mL de uma solução de 2 N de HCl. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas foram separadas, lavadas com salmoura (20 mL) e secadas em MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um resíduo amarelo. O solvente foi removido e o resíduo foi sujeito a

20 cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 3/7 v/v) para dar um produto sólido branco, N,N-bis(4-metóxifenila)-2-oxopropanamida, 2,15 g, 82,4% de rendimento. MS: m/z 322 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N,N-bis(4-metóxfenila)-2-oxopropanamida (0,53 g, 1,77 mmol) foi colocado em um frasco de 250 mL de três pescoços e fundo redondo, provido com uma barra para mexer, uma rolha de borracha e uma entrada de nitrogênio, e dissolvido em 30 mL de THF anidro. A solução foi resfriada a -78 °C em um banho de gelo seco-acetona. Uma solução de brometo de 4-Metóxfenil-magnésio (3,89 mL de uma solução de 0,5 M de THF, 7,25 mmol) foi adicionada por gotejamento mexendo-se a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi mexida a -78 °C durante uma hora e então à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi extingüida adicionando-se 20 mL de uma solução de NH₄Cl saturada. EtOAc (3 x 30 mL) foi adicionado para extrair a solução. As camadas orgânicas foram separadas, lavadas com salmoura (20 mL) e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar um produto sólido branco, 2-hidróxi-N,N,2-tris(4-metóxfenila)propanamida, 0,61 g, 84,7% de rendimento.

2-hidróxi-N,N,2-tris(4-metóxfenila)propanamida (0,60 g, 1,47 mmol) foi dissolvido em 30 mL de cloreto de metileno anidro em um frasco seco de 250 mL de fundo redondo provido com uma barra para mexer, entrada de nitrogênio, e uma rolha de borracha. Uma solução de BBr₃ (6,00 mL de uma solução de 1 M de CH₂Cl₂, 6,00 mmol) foi adicionada por gotejamento mexendo-se a 0 °C. A solução de reação foi mexida de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi extinta adicionando-se 20 mL de água e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As camadas de EtOAc foram separadas e secadas em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de *flash* (gel de sílica, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar um produto sólido branco, 2-hidróxi-N,N,2-tri(4-hidróxfenila)propanamida (11k), 0,42 g, 77,8% de rendimento.

EXEMPLO 16

O toremifeno abaixa o colesterol LBD total e os triglicérides e eleva o LAD em pacientes com câncer de próstata sob Terapia de Privação de Androgênio (TPA)

Métodos:

1392 homens com 50 anos de idade ou mais, com câncer de próstata histologicamente documentado e recebendo TPA, foram randomizados para toremifeno (80 mg/dia) ou grupos tratados com placebo em uma experiência clínica humana. Uma análise interina avaliou as mudanças dos níveis de lipídios circulantes a partir de uma linha-base até o mês 12 nos primeiros 197 indivíduos, para completar seu primeiro ano para determinar mudanças no colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LBD), colesterol de lipoproteínas de alta densidade (LAD), triglicérides e a relação de colesterol circulante total em relação aos níveis de LAD nos respectivos indivíduos.

Resultados:

Os pacientes com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA) que receberam toremifeno foram comparados com os grupos de placebo. O tratamento com toremifeno resultou em níveis mais baixos de colesterol circulante total (-7,1%; $p = 0,001$), de LBD (-9,0%; $p = 0,003$), e de triglicérides (-20,1%; $p = 0,009$), uma redução na relação entre colesterol/LAD total (-11,7%; $p < 0,001$), e níveis mais altos de LAD (+5,4%; $p = 0,018$) (Fig. 1).

Os indivíduos concorrentemente administrados com estatinas demonstraram redução adicional do colesterol total, contudo a magnitude das mudanças de lipídios elicítadas pelo tratamento com toremifeno foi maior em pacientes que não tomaram estatinas concomitantemente. Adequadamente, os pacientes tratados com toremifeno tiveram um melhoria estatisticamente significativa em todos os parâmetros de lipídios de soro medidos.

EXEMPLO 17

Compostos de MSREs exemplificativos abaixando os níveis de colesterol LBD

Métodos:

Além do toremifeno, outros compostos de MSRE podem ser semelhantemente avaliados em configurações de ensaios clínicos. Os seguintes compostos podem ser administrados semelhantemente conforme descrito no Exemplo 1, e o seus efeitos alterando os perfis de lipídios em indivíduos com câncer de

próstata, sofrendo TPA, podem ser avaliados semelhantemente. Alguns dos compostos assim avaliados podem incluir:

Composto (1): N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,4-dimetilbenzamida;

5 Composto (2): N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-propilbenzamida;

Composto (3): 3-fluoro-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida;

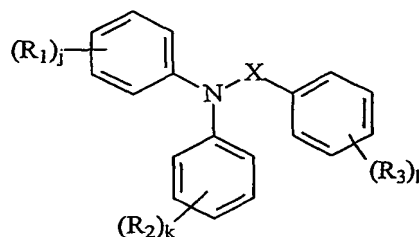
10 Composto (4): N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-pentilbenzamida; e/ou
Ospemifeno.

Enquanto certas características da invenção foram aqui ilustradas e descritas, muitas modificações, substituições, mudanças, e equivalentes ocorrerão àqueles com habilidades comuns
15 na arte. Então, deve ser entendido que pretende-se que as reivindicações anexas cubram todas e tais modificações e mudanças caindo dentro do verdadeiro espírito da invenção.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1. "AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES",

caracterizados pelo fato de compreenderem um agente ligante de receptores nucleares ou sua pró-droga, análogo, isômero, 5 metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representados pela estrutura da fórmula I:

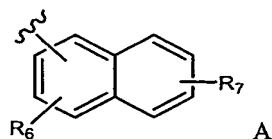


(I)

em que:

10 X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

R_1 , R_2 e R_3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, 15 hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente 20 aromático, ou R_1 , R_2 ou R_3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R_5 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo- 25 alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila

com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou

5 SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-5;

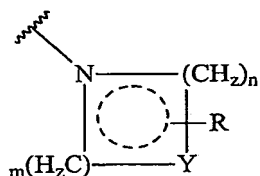
q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos; e

10 se X é (CH₂), CO ou C(O)(CH₂)_b, e R₂ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, então R₁ ou R₃ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

15 se X é (CH₂), CO ou C(O)(CH₂), e R₃ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando l é um, então R₁ ou R₂ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

2. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, 20 opcionalmente aromático, representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, 25 halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

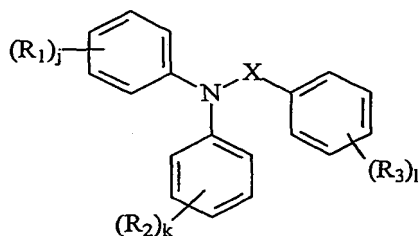
30 onde m e n não podem ambos ser zero.

3. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é

piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

4. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmaceuticamente aceitável é um sal de HCl.

5. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula I:



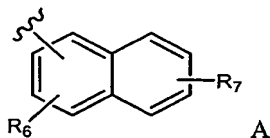
(I)

em que:

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO, ou SO₂;

15 R₁, R₂ e R₃ são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z(CH₂)_qQ, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-
20 heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

ou R₁, R₂ ou R₃ junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido
25 representado pela estrutura A:



R₆ e R₇ são independentemente R₁, R₂ ou R₃;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila,
5 um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

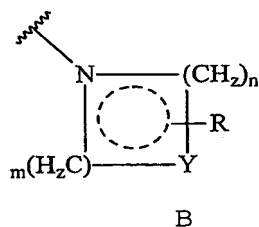
Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou
10 SO_2NHR ;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos.

15 6. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



20 em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

25 z é 2;

m é 0-4;

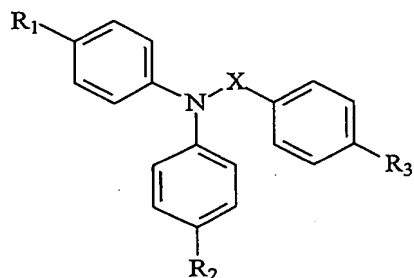
n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

30 7. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

8. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

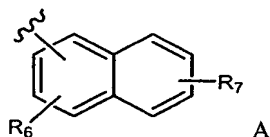
9. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula II:



(II)

10 X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

R_1 , R_2 e R_3 são independentemente, hidrogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R_1 , R_2 ou R_3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros,;

5 Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

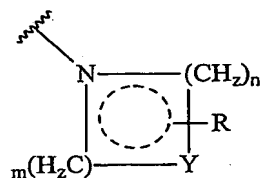
Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

q é 1-5;

10 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos; e se X é (CH_2) , CO ou $C(O)(CH_2)$, e R_2 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então R_1 ou R_3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

15 se X é (CH_2) , CO ou $C(O)(CH_2)$, e R_3 é $OCH_2CH_2NR_4R_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então R_1 ou R_2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

20 10. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

30 m é 0-4;

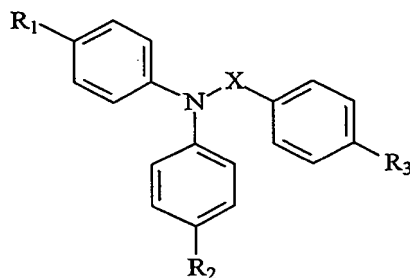
n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

11. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

12. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 9, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

13. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula II:



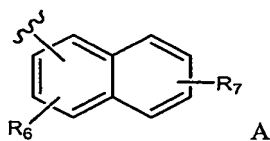
(II)

em que:

X é CS, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, SO, ou SO₂;

R₁, R₂ e R₃ são independentemente, hidrogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

ou R₁, R₂ ou R₃ junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

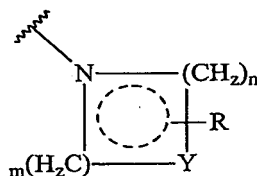
5 R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O , NH , CH_2 , or  ;

10 Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos.

14. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a
15 reivindicação 13, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH , ligação, O , S , NH , N ou RN ;

20 R é alquila, hidrogênio, CN , NO_2 , halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila ou OH ;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

25 m é 0-4;

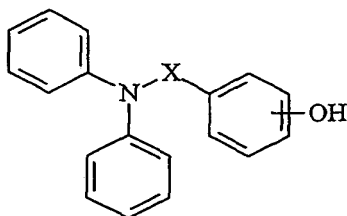
n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

15. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a
reivindicação 14, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é
30 piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

16. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 13, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

17. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VII:

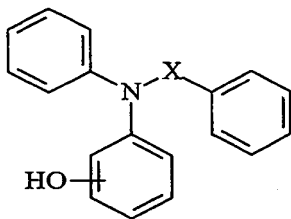


(VII)

em que X é CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

ou X é CO, e OH é meta ou orto.

18. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um composto modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula VIII:

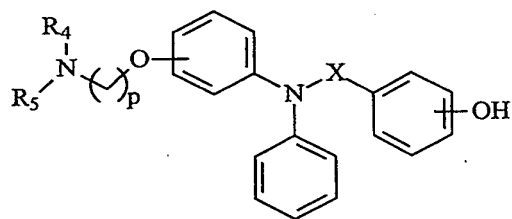


(VIII)

em que X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ; e

se X é CO que a hidroxila não está na para posição.

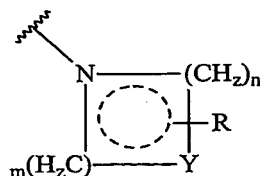
19. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula IX:



(IX)

em que X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

10 R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, que um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros, ou R_4 e R_5 formam
15 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;
se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

z é 2;

20

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero;

q é 1-5;

p é 1-4;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH .

20. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 19, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

21. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 19, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl .

10 22. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

23. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o dito composto é:

4-metóxi-N,N-bis-(4-metóxfenila)-benzamida (2a);
3-metóxi-N,N-bis-(4-metóxfenila)-benzamida (2b);
4-metóxi-N-(4-metóxfenila)-N-(3-metóxfenila)-
benzamida (2c);

20 N,N-bis-(4-metóxfenila)-benzamida (2d);
4-Metóxi-N,N-difenila-benzamida (2e);
3-metóxi-N,N-difenila-benzamida (2f);
N,N-difenila-benzamida (2g);
N-(4-metóxfenila)-N-fenila-benzamida (2h);
25 N-(3-metóxfenila)-N-fenila-benzamida (2i);
4-metóxi-N-(4-metóxfenila)-N-fenila-benzamida
(2j);

4-metóxi-N-(3-metóxfenila)-N-fenila-benzamida
(2k);

30 N,N-bis(4-metóxfenila)-4-fluorobenzamida (2l);
4-metóxi-N,N-difenila-sulfonamida (2m);
4-metóxi-N-(4-metóxfenila)-N-(4-fluorofenila)-
benzamida (2n);

4-metóxi-N-(4-metóxfenila)-N-(1-naftila)-
35 benzamida (2o);
N-(4-metóxfenila)-N-(4-benzilóxfenila)-1-
naftilamida (2p);

- 4-cloro-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-
benzamida (2q);
- 4-ciano-N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-
benzamida (2r);
- 5 N-(4-metóxifenila)-N-(4-benzilóxifenila)-2-
naftilamida (2s);
- 4-(benzilóxi)-N-[4-(benzilóxi)fenila]-N-(4-
metóxifenila)benzamida (2t);
- 10 N-[4-(benzilóxi)fenila]-4-metóxi-N-(4-
metóxifenila)benzamida (2u);
- N-[4-(benzilóxi)fenila]-N-bifenila-4-ila-4-
metóxi-benzamida (2v);
- 4-ciano-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2w);
- 3-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-fenilbenzamida
15 (2x);
- 4-ciano-N-(3-metóxifenila)-N-fenilbenzamida (2y);
- 4-ciano-N,N-difenilbenzamida (2z);
- 4-hidróxi-N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida
(3a);
- 20 3-hidróxi-N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3b);
- 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(3-
hidróxifenila)-benzamida (3c);
- N,N-bis-(4-hidróxifenila)-benzamida (3d);
- 4-hidróxi-N,N-difenila-benzamida (3e);
- 25 3-hidróxi-N,N-difenila-benzamida (3f);
- N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3g);
- N-(3-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3h);
- 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida
(3i);
- 30 4-hidróxi-N-(3-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida
(3j);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-fluoro-benzamida (3k);
- 4-hidróxi-N,N-difenila-fenila-sulfonamida (3l);
- 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(fluorofenila)-
35 benzamida (3m);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)-1-naftilamida (3n);

- 4-hidróxi-N-(1-naftila)-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3o);
- 4-ciano-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (3p);
- 3-Ciano-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (3q);
- 5 N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-naftilamida (3r);
- 4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3s);
- 3-cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3t);
- 10 N-bifenila-4-íla-N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-benzamida (3u);
- N-bifenila-4-íla-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (3v);
- 4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (3w);
- 15 3-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-benzamida (3x);
- N-bifenila-4-íla-4-hidróxi-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (3y);
- 20 N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4a);
- N-(fenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida (4b);
- N,N-difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida
- 25 hidroclicorida (4c);
- N,N-difenila-[3-(2-piperidiniletóxi)]-benzamida hidroclicorida (4d);
- N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida hidroclicorida (4e);
- 30 N,N-difenila-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-sulfonamida hidroclicorida (4f);
- N-(4-fluorofenila)-N-[4-hidróxifenila]-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida (4g);
- N-(4-hidróxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida hidroclicorida (4h);
- 35 3-(2-piperidina-1-iletóxi)-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (4i);

4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4j);

4-cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4k);

5 4-ciano-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4l);

3-cloro-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (4m);

10 4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (4n);

N-bifenila-4-íla-N-(4-hidróxifenila)-4-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4o);

4-metóxi-N-fenila-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)fenila]-benzamida (4p);

15 N-(4-hidróxifenila)-N-fenila-3-(2-piperidina-1-iletóxi)-benzamida (4q);

N-(4-fluorofenila)-N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-[4-(2-piperidina-1-íla-etóxi)]-benzamida di-hidroclorida (4r);

20 N,N-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-4-fluoro-benzamida di-hidroclorida (4s);

N,N-bis[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-benzamida di-hidroclorida (4t);

25 N-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-N-fenila-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)]-benzamida di-hidroclorida (4u);

4-cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5a);

4-ciano-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5b);

30 3-cloro-N-[4-hidróxifenila]-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5c);

4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-metóxiplienyl)-benzamida (5d);

35 N-(4-hidróxifenila)-4-metóxi-N-(4-metóxifenila)-benzamida (5e);

4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10a);

- N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-metóxifenila)-benzamida (10b);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)bifenila-4-carboxamida (10c);
- 5 N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,4-dimetilbenzamida (10d);
- N-(bifenila-4-íla)-4-ciano-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (10e);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-propilbenzamida (10l);
- 10 3,4-di-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10m);
- N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-4-propilbenzamida (10o);
- N-(4-hidróxifenila)-2,3-dimetil-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida (10p);
- 15 N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,4-dimetilbenzamida (10q);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida (10r);
- 20 N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metilbenzamida (10s);
- 4,4'-(2,3-dimetil-benzilazanedííla)difenol (10t);
- 4-formila-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10u);
- N-ciclo-hexila-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida (10w);
- 25 4-((4-fluorofenila)(4-hidróxibenzila)amino)fenol (10x);
- N-(4-(2-(dimetilamino)etóxi)fenila)-N-(4-hidróxifenila)-benzamida (10y);
- 30 3-Ciano-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-benzamida (10z);
- N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(pirrolidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11a);
- N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-(trifluorometila)-benzamida (11b);
- 35 N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-4-(trifluorometila)-benzamida (11c);

- N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-nitro-benzamida (11d);
3-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida
(11e);
- 5 N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-
íla)etóxi)fenila)-1-naftamida (11f);
3-fluoro-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-
1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11g);
N-(4-hidróxifenila)-4-nitro-N-(4-(2-(piperidina-
1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11h);
- 10 N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-metóxi-1-naftamida
(11i);
N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-
íla)etóxi)fenila)-2-naftamida (11j);
2-hidróxi-N,N,2-tris(4-hidróxifenila)-propanamida
15 (11k);
4-((hidróxi-imino)metila)-N,N-bis(4-
hidróxifenila)benzamida (11l);
N-(4-hidróxifenila)-2,4-dimetila-N-(4-(2-
(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11m);
- 20 N-(4-hidróxifenila)-3,5-dimetila-N-(4-(2-
(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11n);
4-((2,3-dimetilbenzila)(4-(2-(piperidina-1-
íla)etóxi)fenila)amino)fenol (11o);
N,N-bis(4-hidróxifenila)-4-pentilbenzamida (11p);
- 25 N-(4-hidróxifenila)-4-pentila-N-(4-(2-
(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11q);
4-terto-butila-N,N-bis(4-hidróxifenila)benzamida
(11r);
4-teirto-butila-N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-
30 (piperidina-1-íla)etóxi)fenila)benzamida (11s);
ácido 3-{4-[bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-
fenila}-acrílico (11t);
ácido 3-{4-[bis-(4-hidróxi-fenila)-carbamoíla]-
fenila}-propiônico (11u);
- 35 N,N-bis-(4-hidróxi-fenila)-4-(3-hidróxi-propila)-
benzamida (11v);

N-(4-hidróxifenila)-4-(3-hidróxipropila)-N-(4-metóxifenila)-benzamida (11w);

N-(4-hidróxifenila)-4-metila-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxy)fenila)benzamida (11z);

5 ou qualquer combinação relacionada.

24. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 23, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

10 25. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para ligar o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um receptor de estrogênio ou um receptor relacionado a estrogênio, compreendendo a etapa de contactar um receptor de estrogênio com o dito MSRE.

15 26. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) e um carreador ou diluente satisfatório.

20 27. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de osteoporose em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

25 28. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 27, caracterizados pelo fato de que no método, a dito composto de ALRN é um ligante de RE- α .

30 29. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mortalidade de doenças cardíaco-vasculares em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

35 30. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 29, caracterizados pelo fato de que no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

31. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar um perfil de lipídio em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

32. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para reduzir a incidência de, inibir, suprimir, ou tratar osteoporose induzida por privação de androgênio, fratura dos ossos e/ou perda de densidade mineral óssea (DMO) em homens tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo masculino necessitado, tendo câncer de próstata.

33. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizados pelo fato de que o dito agente ligante a receptores nucleares (ALRN) é um ligante de RE- α .

34. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar sintomas e/ou complicações clínicas associadas com menopausa em um indivíduo feminino, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo feminino na menopausa.

35. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 34, caracterizados pelo fato de compreenderem que o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um RE- α ligante.

36. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de mal de Alzheimer em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

37. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um RE- α ou RE- β ligante.

38. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em um indivíduo masculino tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

39. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 38, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou RE- β .

40. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

41. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 40, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante RE- α ou ligante de RE- β .

42. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir a quantidade de precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

43. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 42, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

44. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 42, caracterizados pelo fato de que, no método, os

ditos precursores pré-cancerosos de adenocarcinoma de próstata são neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP).

45. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo, para assim tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo.

46. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 45, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

47. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de mama em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

48. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 47, caracterizados pelo fato de que no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

49. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer endometrial em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

50. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 49, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

51. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de bexiga em um indivíduo, incluindo administrar uma composição

farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

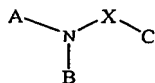
52. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de cólon em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

53. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 52, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

54. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de leucemia em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

55. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 54, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

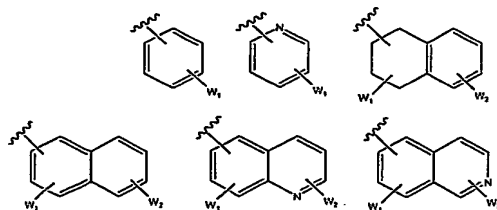
56. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula III:



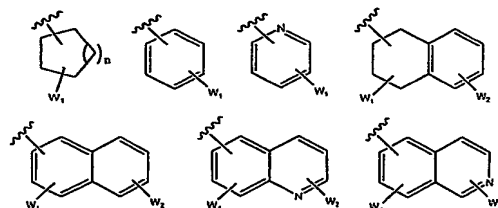
(III)

em que

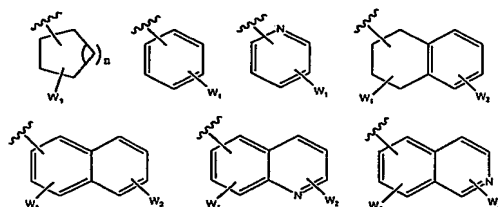
A é um anel selecionado de



B é um anel selecionado de



C é um anel selecionado de



X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila,
5 C(O)(CH₂)_q, SO, ou SO₂;

W1 e W2 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, sulfonamida, SO₂R, alquila, arila, hidroxila protegida,
10 OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alq-Q, Z-Alq-NR₄R₅, Z-Alq-heterociclo ou OCH₂CH₂-heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO₂, ou OH;
15

R₄ e R₅ são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros,
20 ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH₂, ou  ;

Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

n é 0-5;

q é 1-5;

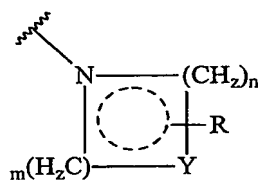
5 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos;

e A, B e C não podem ser simultaneamente um anel de benzeno; e

10 se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)$, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e C é substituído com $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então A ou B não é substituído com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

15 se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, A é um anel de piridila e B e C são anéis de fenila e B é substituído com $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo, então A ou C não é substituído com hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

20 57. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

30 m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

58. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 57, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

59. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

60. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

61. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de que o dito composto é:

ácido ciclo-hexano-carboxílico bis(4-hidróxifenila)-amida (8b);

N,N-bis(4-hidróxifenila)-isonicotina-amida (11aa);

N-(4-hidróxifenila)-N-(4-(2-(piperidina-1-íla)etóxi)fenila)-isonicotinamida (11ab);

ou qualquer combinação relacionada.

62. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 61, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

63. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para ligar o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um receptor de estrogênio ou um receptor relacionado a estrogênio, compreendendo a etapa de contactar um receptor de estrogênio com o dito MSRE.

64. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 63, caracterizados pelo fato de compreenderem uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) e um carreador ou diluente satisfatório.

65. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de osteoporose em um indivíduo, o método incluindo administrar uma

composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

66. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 65, caracterizados pelo fato de que, no método, o
5 dito composto de ALRN é um ligante de RE- α .

67. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mortalidade de doenças cardíaco-vasculares em um indivíduo, o método incluindo
10 administrar uma composição compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

68. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 67, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE-
15 β .

69. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar um perfil de lipídio em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica
20 compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

70. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para reduzir a incidência de, inibir, suprimir, ou tratar
25 osteoporose induzida por privação de androgênio, fratura dos ossos e/ou perda de densidade mineral óssea (DMO) em homens tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo masculino necessitado, tendo câncer de
30 próstata.

71. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 70, caracterizados pelo fato de que o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

72. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar sintomas e/ou complicações clínicas associadas com a menopausa em um indivíduo feminino, o método
35

incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo feminino na menopausa.

5 73. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 72, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

10 74. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de mal de Alzheimer em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

15 75. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 74, caracterizados pelo fato de que o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou RE- β .

20 76. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em um indivíduo masculino tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

25 77. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 76, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou RE- β .

30 78. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco de câncer de próstata em desenvolvimento em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

35 79. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 78, caracterizados pelo fato de que o dito composto

de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

80. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir a quantidade de precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

81. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

82. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 80, caracterizados pelo fato de que os ditos precursores pré-cancerosos de adenocarcinoma de próstata são neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP).

83. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo, para assim tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo.

84. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 83, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

85. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de mama em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

86. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 85, caracterizados pelo fato de que, no método, o

dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

5 87. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer endometrial em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

10 88. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 87, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

15 89. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de bexiga em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

20 90. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de cólon em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

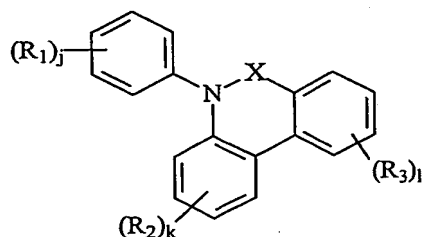
25 91. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 90, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

30 92. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 56, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de leucemia em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

35 93. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 92, caracterizados pelo fato de que, no método, o

dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE-
β.

94. "AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES",
caracterizados pelo fato de compreenderem um agente ligante de
5 receptor nuclear (ALRN) ou sua pró-droga, análogo, isômero,
metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto
farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster,
hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela
estrutura da fórmula IV:



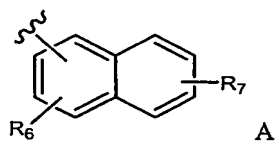
(IV)

10 em que:

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila
ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila,
 $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

15 R_1 , R_2 e R_3 são independentemente, hidrogênio,
halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila,
hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$,
sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida,
 $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -
heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico
20 substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente
aromático;

ou R_1 , R_2 e R_3 junto com o anel de benzeno ao qual
o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido
representado pela estrutura A:



25 em que:

R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 , ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

5 R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

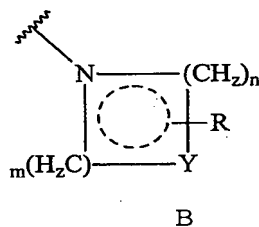
10 Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

j, k, l são independentemente 1-5;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos.

15 95. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



20 em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN , NO_2 , ou OH ;

25 se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

m é 0-4;

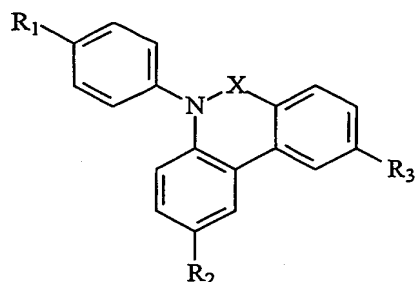
n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

30 96. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 95, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

97. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

98. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula V:

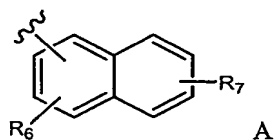


(V)

10 X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)_q$, SO, ou SO_2 ;

15 R_1 , R_2 e R_3 são independentemente, hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, grupo hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente
20 aromático;

ou R_1 , R_2 e R_3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo-R está ligado compreende um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 , ou R_3 ;

25 R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, CN, NO_2 , alquenila ou OH;

R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 de membros;

5 Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

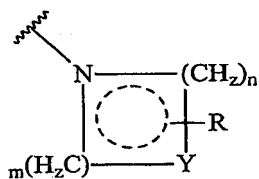
Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

q é 1-5;

10 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos.

99. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 98, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula

15 B:



B

em que Y é CH_2 , CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, alquenila, CN, NO_2 , ou OH;

20 se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

25 100. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 99, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

30 101. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 98, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

102. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de que o dito composto é:

5 5-[4-metóxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7a);
5-[4-hidróxi-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7b);
5-[4-(2-piperidina-1-iletóxi)-fenila]-5H-fenantridina-6-ona (7c);
ou qualquer combinação relacionada.

10 103. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 102, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

15 104. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para ligar o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um receptor de estrogênio ou um receptor relacionado a estrogênio, compreendendo a etapa de contactar um receptor de estrogênio com o dito MSRE.

20 105. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem uma composição compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) e um carreador ou diluente satisfatório.

25 106. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de osteoporose em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) composto ao dito indivíduo.

30 107. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 106, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito ALRN é um ligante de RE- α .

35 108. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mortalidade de doenças cardíaco-vasculares em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

109. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 108, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

5 110. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar um perfil de lipídio em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear
10 (ALRN) ao dito indivíduo.

111. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para reduzir a incidência de, inibir, suprimir, ou tratar osteoporose induzida por privação de androgênio, fratura dos ossos
15 e/ou perda de densidade mineral óssea (DMO) em homens tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) composto a um indivíduo masculino necessitado, tendo câncer de próstata.

20 112. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 111, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

25 113. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar sintomas e/ou complicações clínicas associadas com menopausa em um indivíduo feminino, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo feminino
30 com menopausa.

114. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 113, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

35 115. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de mal de

Alzheimer em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

5 116. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 115, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou RE- β .

10 117. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em um indivíduo masculino tendo tem câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear
15 (ALRN) ao dito indivíduo.

118. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 117, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

20 119. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o
25 composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

30 120. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 119, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ligante ou ligante de RE- β .

35 121. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir a quantidade de precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

122. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 121, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

5 123. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 121, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito precursor de pré-canceroso de adenocarcinoma de próstata é neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP).

10 124. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo, para assim tratar, prevenir, inibir ou
15 reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo.

125. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 124, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

20 126. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de mama em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de
25 receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

127. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 126, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

30 128. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer endometrial em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear
35 (ALRN) ao dito indivíduo

129. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 128, caracterizados pelo fato de que, no método, o

dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

130. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de bexiga em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

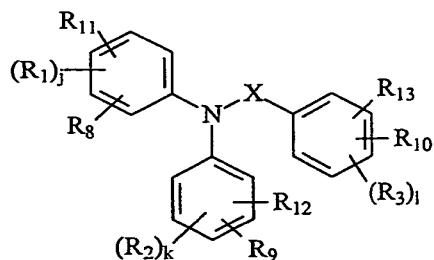
131. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de cólon em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

132. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 131, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

133. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 94, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de leucemia em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

134. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 133, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

135. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, representado pela estrutura da fórmula X:

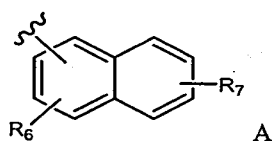


(X)

em que:

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

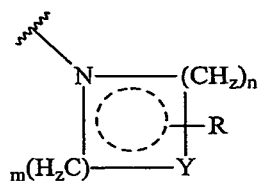
- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q, Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um
10 anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R_1 , R_2 ou R_3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo R está ligado inclui um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



- 15 em que R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, CN, NO_2 , alquenila ou OH;

- 20 R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, que um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros, ou R_4 e R_5 formam
25 membros, opcionalmente aromático, sendo representado pela estrutura da fórmula B:



B

em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;
se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila

z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero; q é 1-5;

p é 1-4;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, alquênila, CN, NO₂ ou OH.;

Z é O, NH, CH₂, ou ;

Q é SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, tetrazola, SO₂NH₂, ou SO₂NHR;

j, k, l são independentemente 1-3;

q é 1-5;

Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica de 3-8 carbonos; e

se X é (CH₂)_q, CO ou C(O)(CH₂), e R₂ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando k é 1, e R₉ e R₁₂ são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então R₁ ou R₃ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

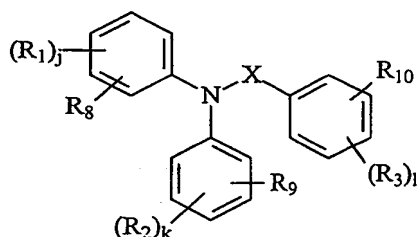
se X é (CH₂), CO ou C(O)(CH₂), e R₃ é OCH₂CH₂NR₄R₅, ou OCH₂CH₂-heterociclo quando l é 1, e R₁₀ e R₁₃ são hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R₁ ou R₂ não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

136. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

137. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmaceuticamente aceitável é um sal de HCl.

138. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de que o agente ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, éster, hidrato ou qualquer combinação relacionada, é representado pela estrutura da fórmula VI:

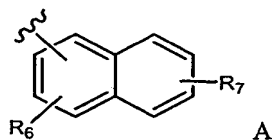


(VI)

em que:

X é CO, CS, $(CH_2)_q$, alquila ramificada, alquila ramificada com cadeia lateral de halo-alquila, halo-alquila, $C(O)(CH_2)$, SO, ou SO_2 ;

R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , e R_{10} são independentemente hidrogênio, halogênio, aldeído, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, hidróxi-alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, nitro, CF_3 , NH_2 , NHR_3 , $NHCOR$, $N(R)_2$, sulfonamida, SO_2R , alquila, arila, hidroxila protegida, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alq-Q3 Z-Alq- NR_4R_5 , Z-Alq-heterociclo ou OCH_2CH_2 -heterociclo nos quais o heterociclo é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, ou R_1 , R_2 ou R_3 junto com o anel de benzeno ao qual o grupo R está ligado inclui um sistema de anel fundido representado pela estrutura A:



em que R_6 e R_7 são independentemente R_1 , R_2 ou R_3 ;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arila, fenila, halogênio, CN, NO_2 , alquenila ou OH;

5 R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, fenila, um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, uma ciclo-alquila com 3 a 7 membros, uma hetero-ciclo-alquenila com 3 a 7 membros, ou um grupo hetero-arila com 3 a 7 membros;

Z é O, NH, CH_2 , ou  ;

10 Q é SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , tetrazola, SO_2NH_2 , ou SO_2NHR ;

j, k, l são independentemente 1-4;

q é 1-5;

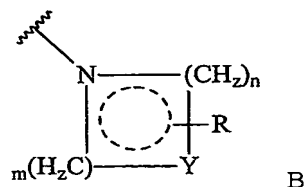
15 Alq é alquila linear com 1-7 carbonos, alquila ramificada com 1-7 carbonos, ou alquila cíclica com 3-8 carbonos; e

20 se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, e R_2 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando k é 1, e R_9 é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino, então R_1 ou R_3 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

25 se X é $(\text{CH}_2)_q$, CO ou $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, e R_3 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou OCH_2CH_2 -heterociclo quando l é 1, e R_{10} é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino;

então R_1 ou R_2 não é hidrogênio, alquila mais baixa (1-4 carbonos), alcóxi mais baixo (1-4 carbonos), halogênio, nitro ou amino.

30 139. "AGENTES LIGANTES", de acordo com a reivindicação 138, caracterizados pelo fato de que o anel heterocíclico substituído ou não-substituído com 3-7 membros, opcionalmente aromático, é representado pela estrutura da fórmula B:



em que Y é CH₂, CH, ligação, O, S, NH, N ou RN;

R é alquila, hidrogênio, halo-alquila, di-halo-alquila, tri-halo-alquila, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arila, fenila, halogênio, CN, NO₂, alquenila ou OH;

se B é arila então z é 1; e se B é ciclo-alquila z é 2;

m é 0-4;

n é 0-4;

onde m e n não podem ambos ser zero.

140. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 139, caracterizados pelo fato de que a fórmula B é piperidina substituída ou não-substituída, pirrolidina, morfolina ou piperazina.

141. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é um sal de HCl.

142. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de que o dito composto é:

3-fluoro-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)-N-fenilbenzamida (10f);

4-fluoro-3-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10g);

4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3,5-dimetilbenzamida (10i);

N,N-bis(4-hidróxifenila)-2,3-dimetilbenzamida (10j);

3-fluoro-4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-benzamida (10k);

4-hidróxi-N,N-bis(4-hidróxifenila)-3-metilbenzamida (10n);

4-fluoro-N,N-bis(4-hidróxifenila)-2-(trifluorometila)-benzamida (11x);

3-fluoro-N-(4-fluorofenila)-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida (11y);

ou qualquer combinação relacionada.

143. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 142, caracterizados pelo fato de que o dito composto é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE).

144. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para ligar o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um receptor de estrogênio ou um receptor relacionado a estrogênio, compreendendo a etapa de contactar um receptor de estrogênio com o dito MSRE.

145. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) composto e um carreador ou diluente satisfatório.

146. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de osteoporose em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

147. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 146, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de ALRN é um ligante de RE- α .

148. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de mortalidade de doenças cardíaco-vasculares em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

149. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 148, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

150. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um

método para melhorar um perfil de lipídio em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

5 151. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para reduzir a incidência de, inibir, suprimir, ou tratar osteoporose induzida por privação de androgênio, fratura dos ossos e/ou perda de densidade mineral óssea (DMO) em homens tendo câncer
10 de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo masculino necessitado, tendo câncer de próstata.

15 152. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 151, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

20 153. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para melhorar sintomas e/ou complicações clínicas associadas com a menopausa em um indivíduo feminino, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) a um indivíduo feminino na menopausa.

25 154. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 153, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

30 155. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de mal de Alzheimer em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

35 156. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 155, caracterizados pelo fato de que, no método, o

dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

157. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir a incidência de *flashes* (ondas) de calor, ginecomastia e/ou perda de cabelo em um indivíduo masculino tendo câncer de próstata, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

158. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 157, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

159. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

160. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 159, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

161. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir a quantidade de precursores pré-cancerosos de lesões de adenocarcinoma de próstata em um indivíduo, o método incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo o composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

162. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 161, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α ou ligante de RE- β .

163. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 161, caracterizados pelo fato de que, no método, os

ditos precursores pré-cancerosos de adenocarcinoma de próstata são neoplasia intra-epitelial de próstata (NIP).

164. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo, para assim tratar, prevenir, inibir ou reduzir a incidência de inflamação em um indivíduo.

165. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 164, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

166. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de mama em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

167. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 166, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

168. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer endometrial em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

169. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 168, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- α .

170. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de bexiga em um indivíduo, incluindo administrar uma composição

farmacêutica compreendendo um composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

171. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de câncer de cólon em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

172. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 171, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito composto de agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

173. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 135, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, prevenir, inibir ou reduzir o risco de leucemia em um indivíduo, incluindo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ao dito indivíduo.

174. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 173, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é um ligante de RE- β .

175. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para reduzir os níveis de lipídios circulantes em um indivíduo masculino com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), o dito método incluindo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

176. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 175, caracterizados pelo fato de que, no método, os ditos níveis de lipídios que são reduzidos compreendem triglicérides, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LBD), ou uma combinação relacionada.

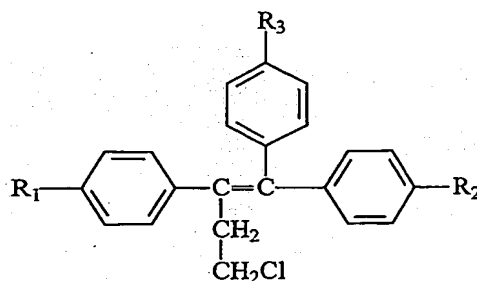
177. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 175, caracterizados pelo fato de que, no método, o

dito método inclui aumentar os níveis circulantes de colesterol de lipoproteína de alta densidade (LAD) no dito indivíduo.

178. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 175, caracterizados pelo fato de que, no dito método, está incluída a redução da relação entre o nível de colesterol circulante total e o nível de lipoproteínas de alta densidade (LAD) no dito indivíduo.

179. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 175, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito indivíduo sofre de artero-esclerose e suas doenças associadas, envelhecimento prematuro, mal de Alzheimer, derrame, hepatites tóxicas, hepatites virais, insuficiência vascular periférica, doenças renais, hiperglicemia, ou qualquer combinação relacionada.

180. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 175, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é representado pela estrutura:



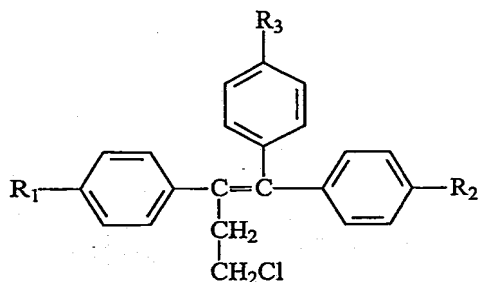
(XI)

em que R_1 e R_2 , que podem ser iguais ou diferentes, é H ou OH, R_3 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, em que R_4 e R_5 que podem ser os mesmos ou diferentes, é H, um grupo alquila de 1 a até aproximadamente 4 átomos de carbono, ou forma junto com o nitrogênio um anel cíclico com 5-8 membros; e seu carreador, diluentes, sais, ésteres, ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, e suas misturas.

181. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar artero-esclerose e suas doenças associadas, incluindo doenças cardíaco-vasculares, doenças cérebro-vasculares, doenças vasculares periféricas, e doenças vasculares intestinais em um indivíduo com

câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), incluindo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

182. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 181, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é representado pela estrutura:

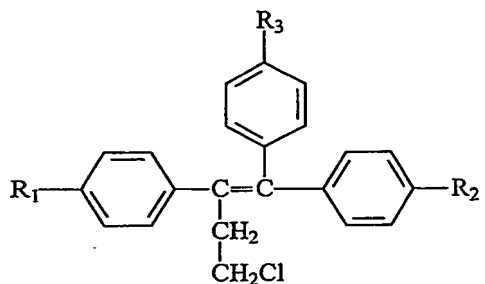


(XI)

em que R_1 e R_2 , que podem ser iguais ou diferentes, é H ou OH, R_3 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, em que R_4 e R_5 que podem ser os mesmos ou diferentes, é H, um grupo alquila de 1 a até aproximadamente 4 átomos de carbono, ou forma junto com o nitrogênio um anel cíclico com 5-8 membros; e seu carreador, diluentes, sais, ésteres, ou N-óxidos farmacologicamente aceitáveis, e suas misturas.

183. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar isquemia em um tecido de um indivíduo com câncer de próstata tendo sofrido Terapia de Privação de Androgênio (TPA), incluindo administrar ao dito indivíduo uma composição compreendendo um agente ligante de receptor nuclear (ALRN) ou seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

184. **"AGENTES LIGANTES"**, de acordo com a reivindicação 183, caracterizados pelo fato de que, no método, o dito agente ligante de receptor nuclear (ALRN) é representado pela estrutura:



(XI)

em que R_1 e R_2 , que podem ser iguais ou diferentes, é H ou OH, R_3 é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, em que R_4 e R_5 que podem ser os mesmos ou diferentes, é H, um grupo alquila de 1 a até aproximadamente 4 átomos de carbono, ou forma junto com o
 5 nitrogênio um anel cíclico com 5-8 membros; e seu carreador, diluentes, sais, ésteres, ou N-óxidos farmacêuticamente aceitáveis, e suas misturas.

185. **"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUCLEARES"**, caracterizados pelo fato de compreenderem um agente ligante de
 10 receptor nuclear (ALRN) que é 3-fluoro-N-(4-fluorofenila)-4-hidróxi-N-(4-hidróxifenila)benzamida ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, éster, hidrato, ou qualquer combinação relacionada.

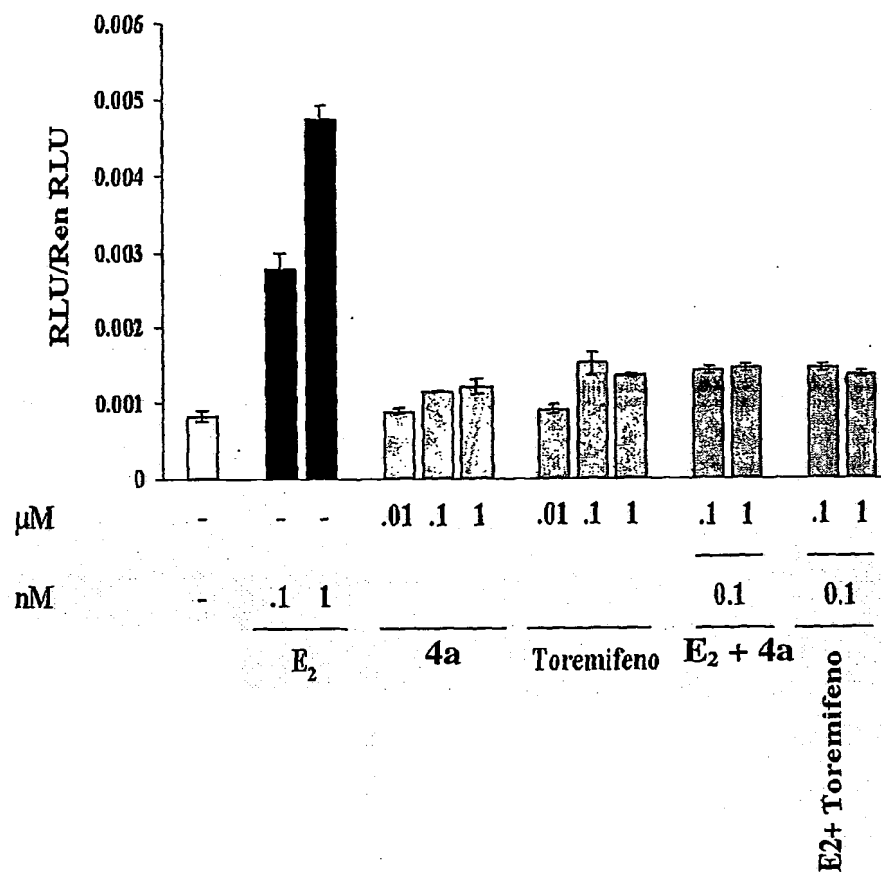


FIG. 1

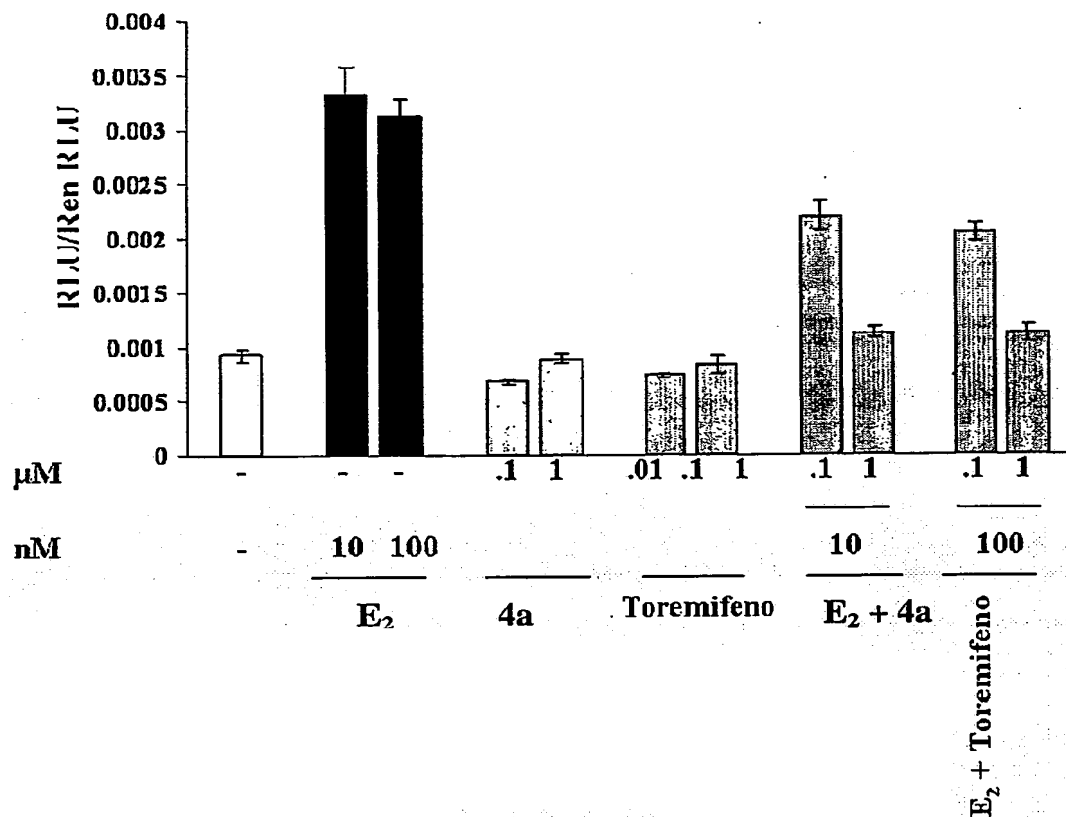


FIG. 2

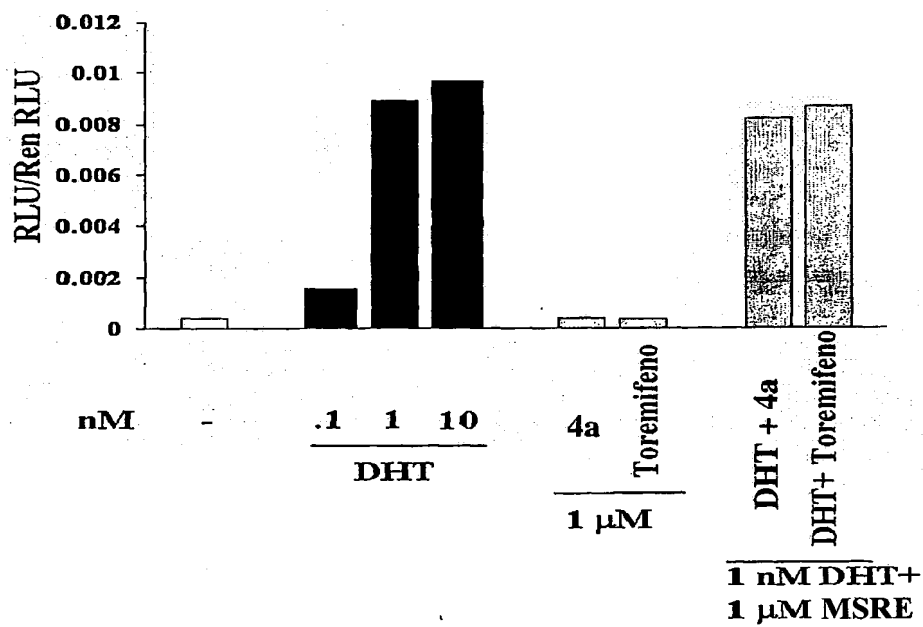
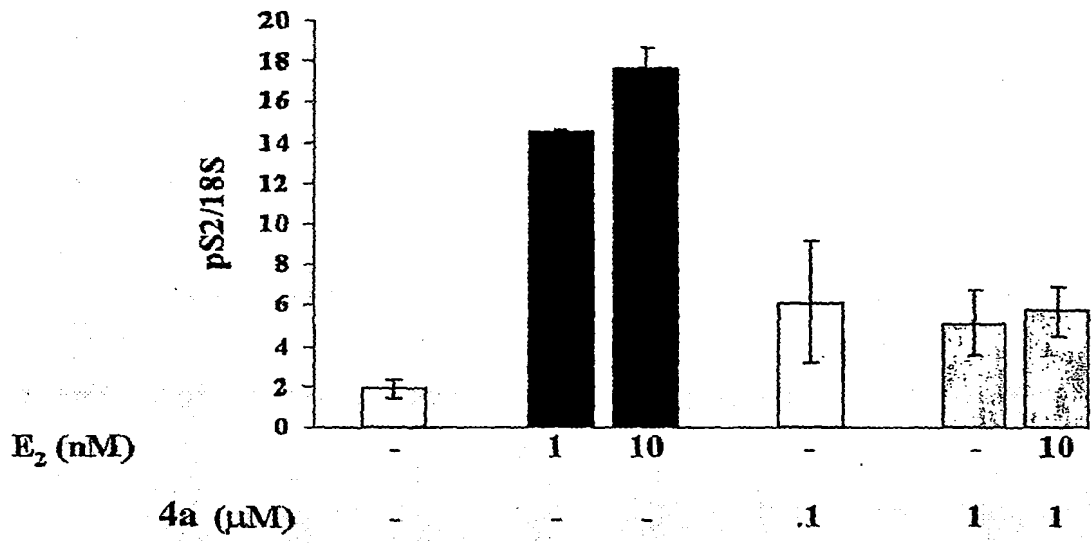
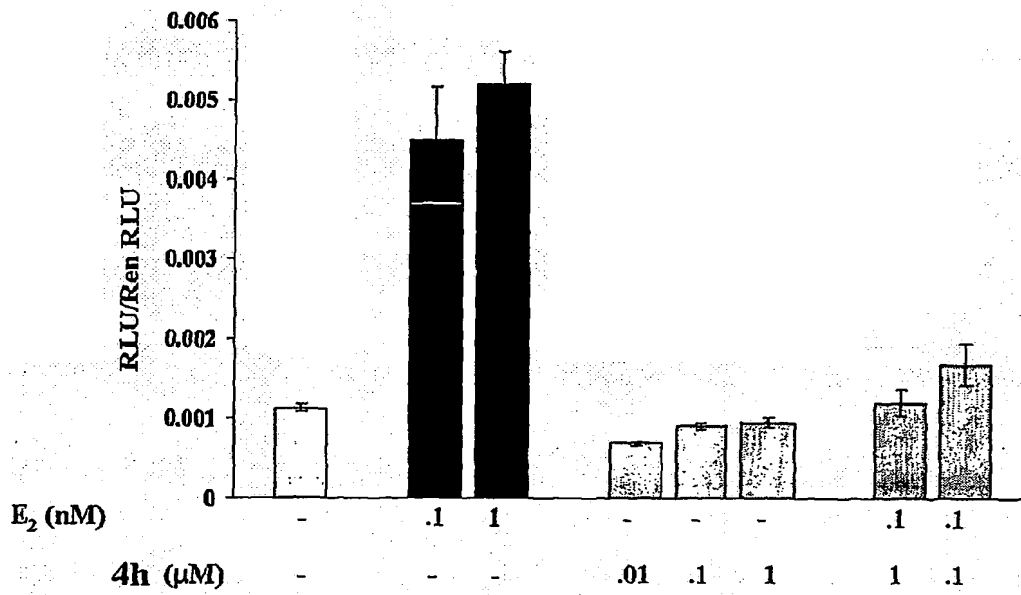
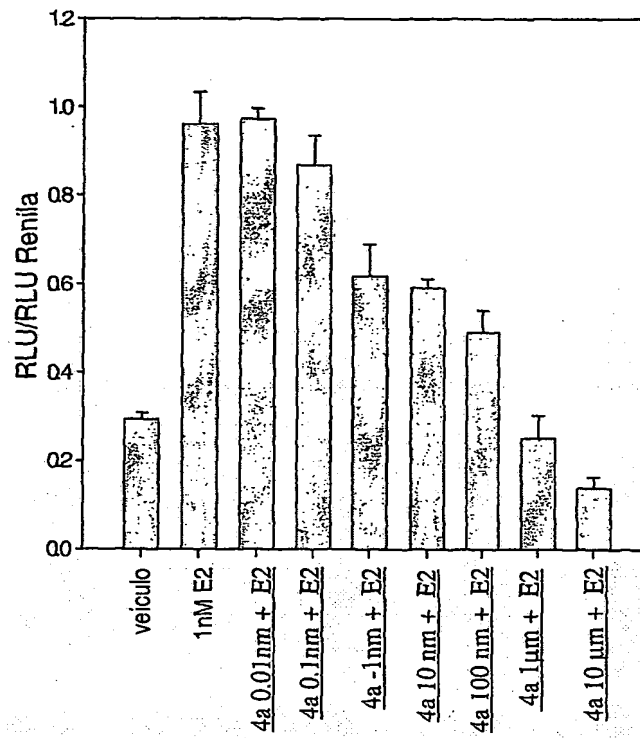
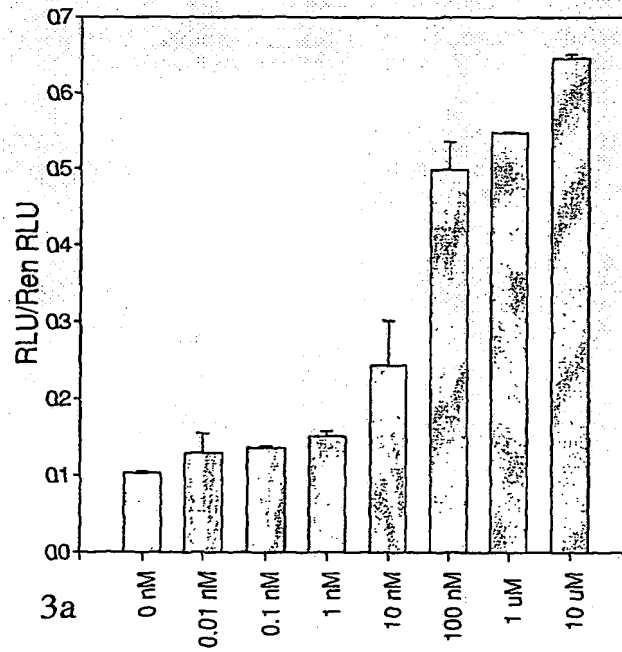
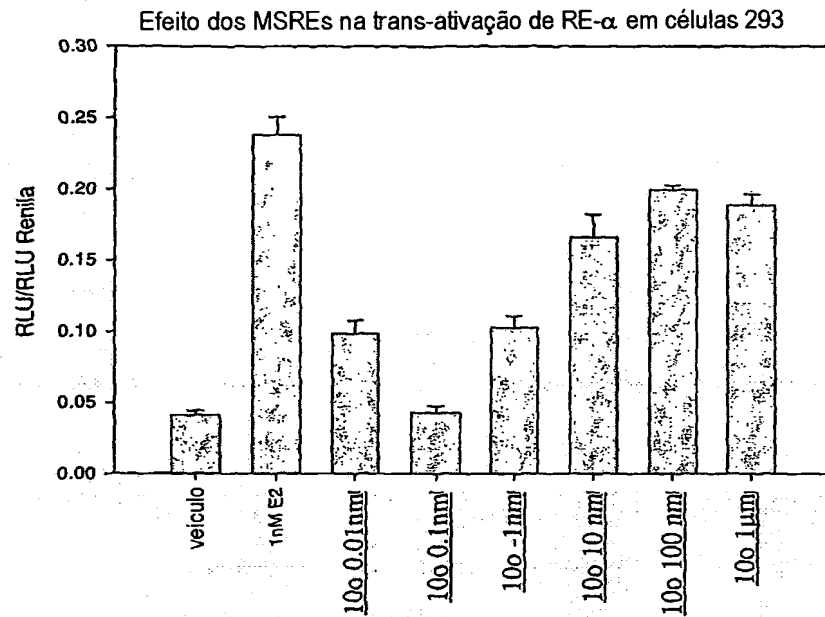
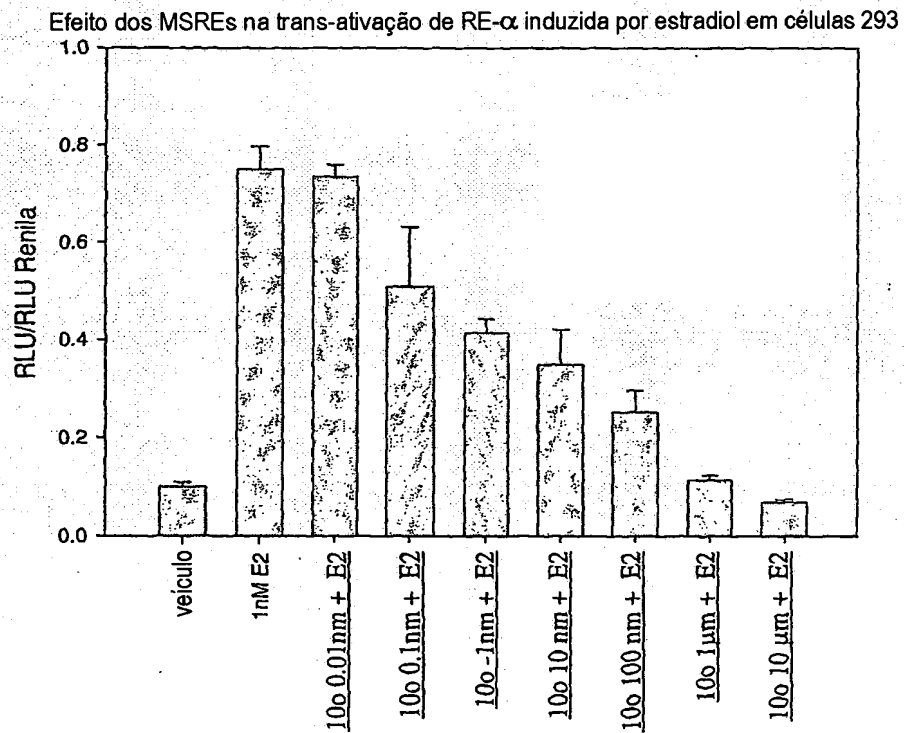


FIG. 3

**FIG. 4****FIG. 5A**

**FIG. 5B****FIG. 5C**

**FIG. 5D****FIG. 5E**

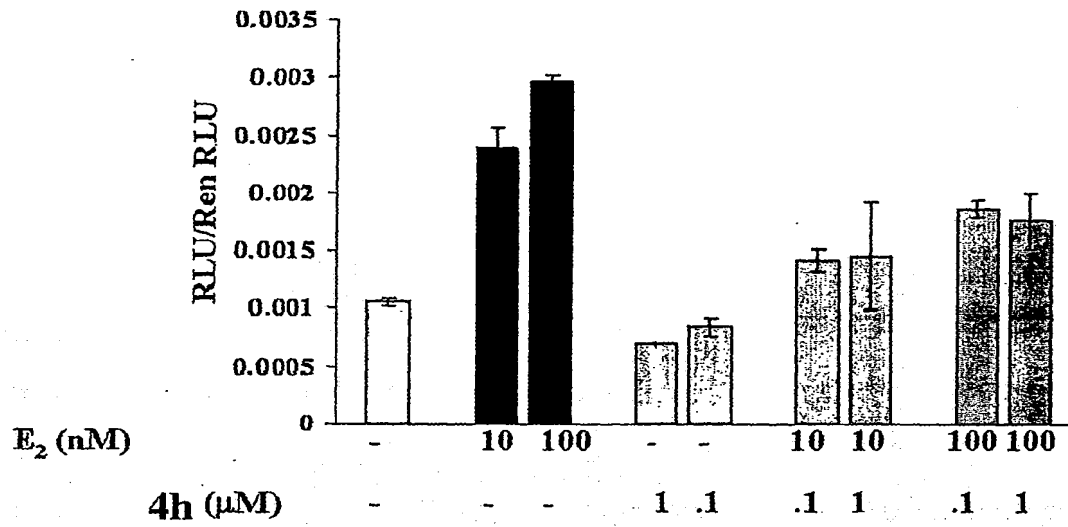


FIG. 6

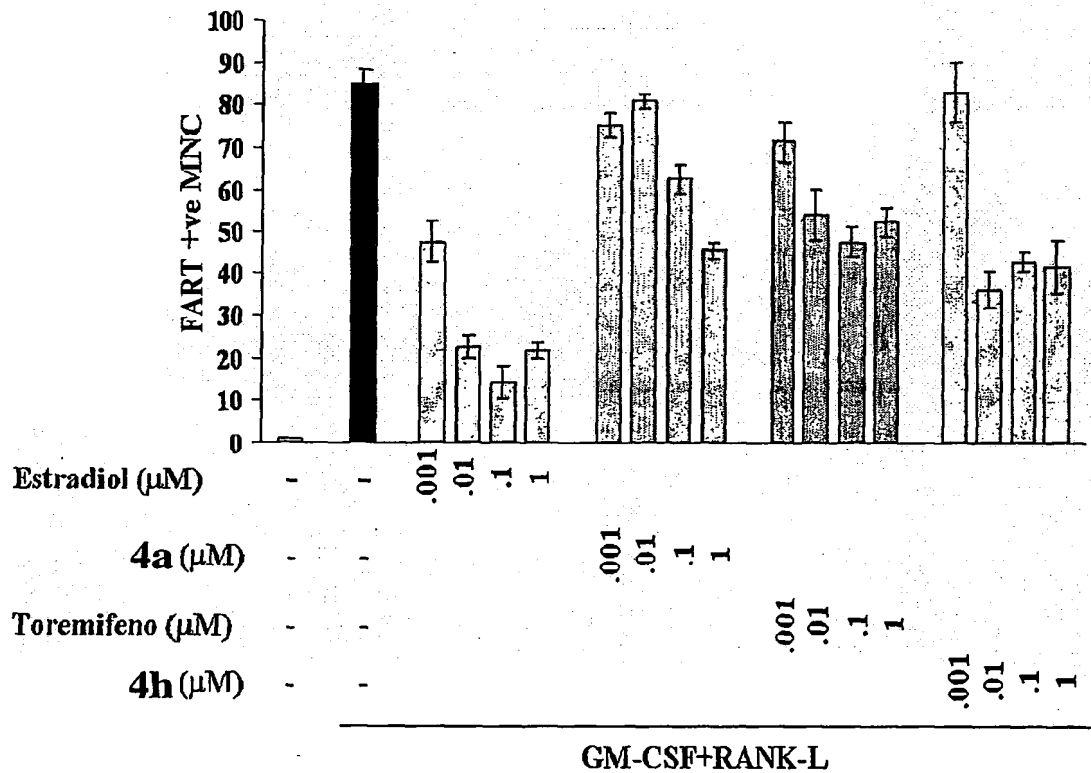


FIG. 7

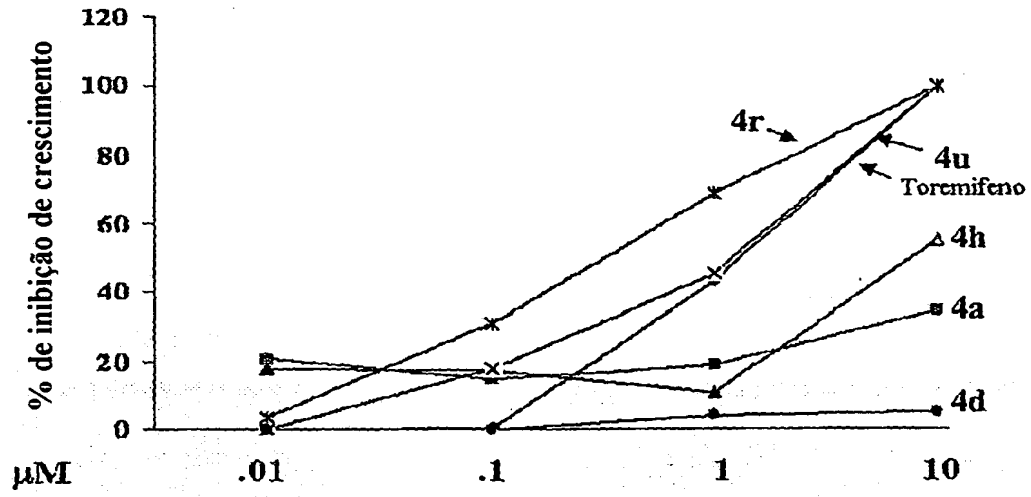


FIG. 8

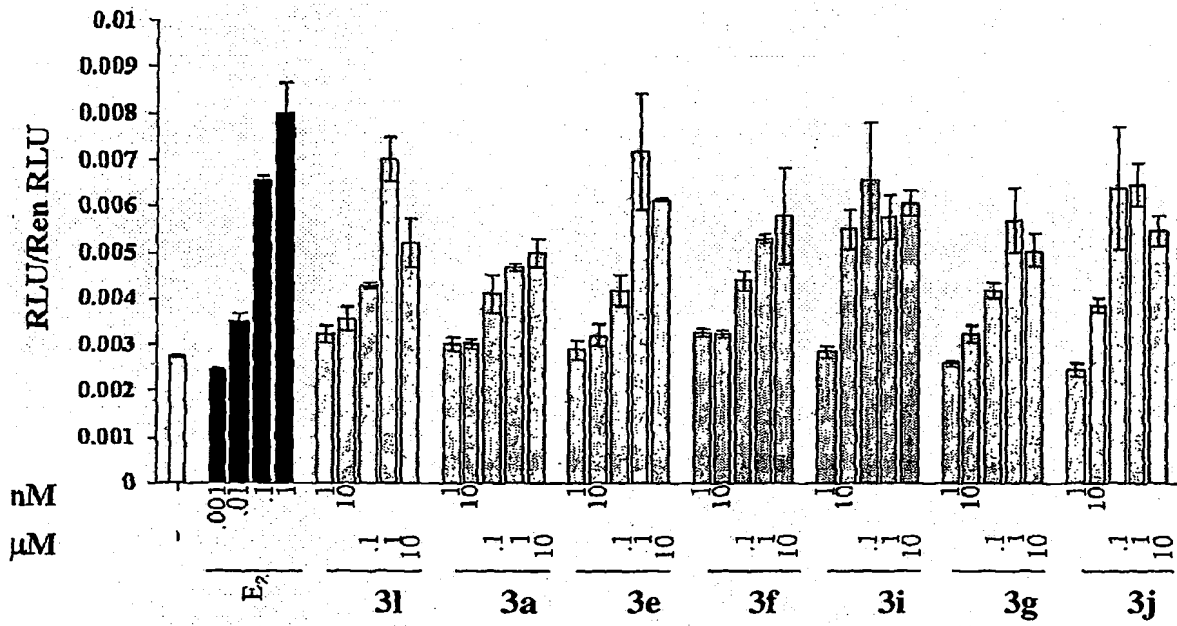


FIG. 9

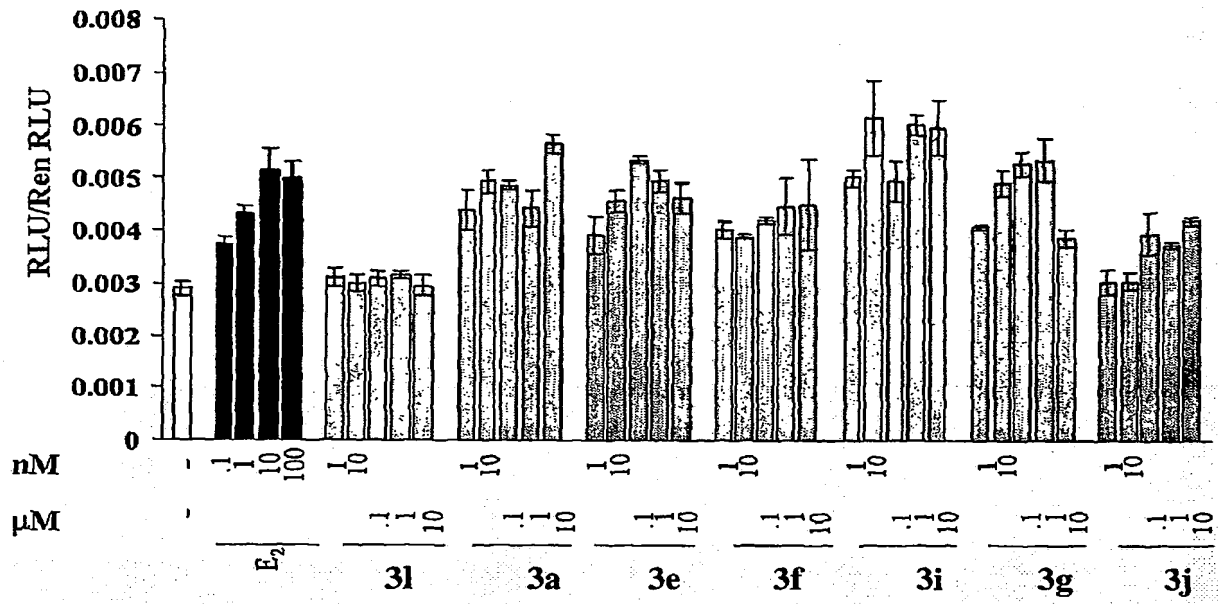


FIG. 10

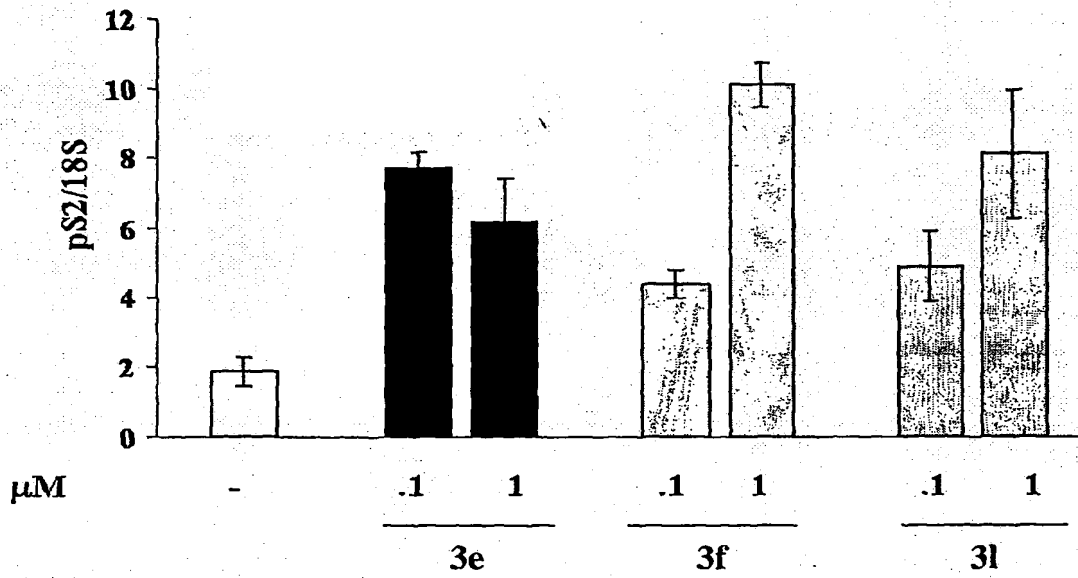


FIG. 11

Efeito do composto 3d no peso uterino

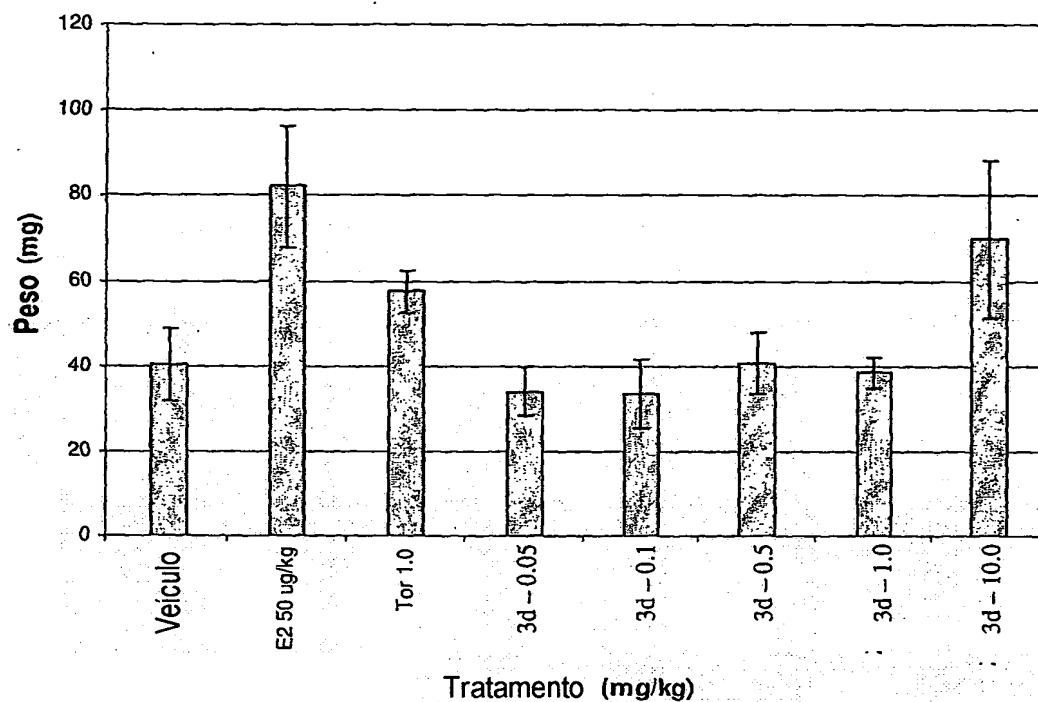


FIG. 12

Efeito dos compostos 4a e 4g no peso uterino

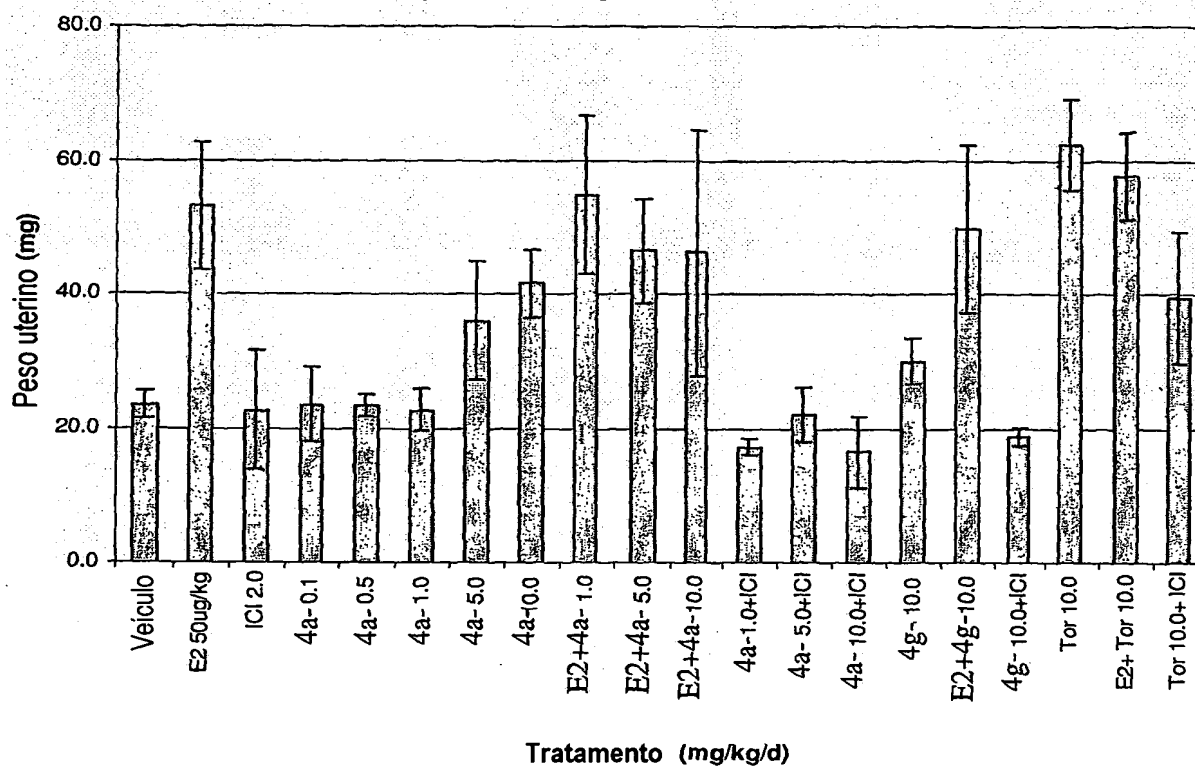


FIG. 13

Efeito dos MSREs nos osteoclastos multinucleados positivos de FART

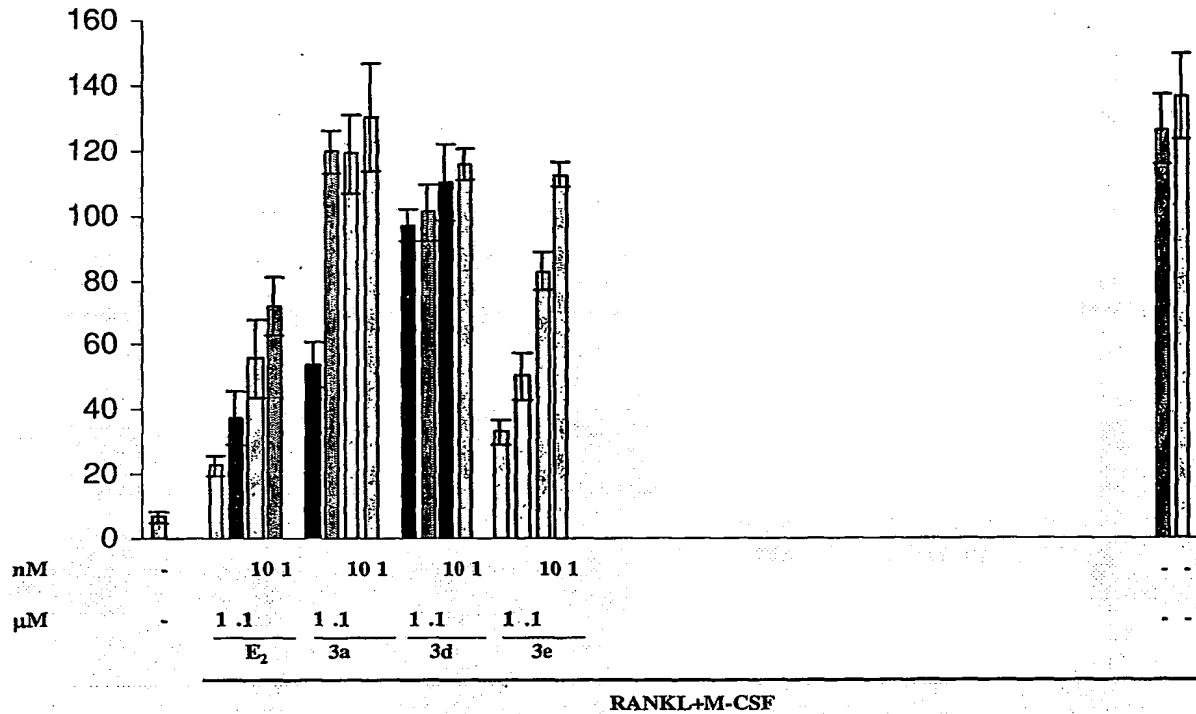


FIG. 14

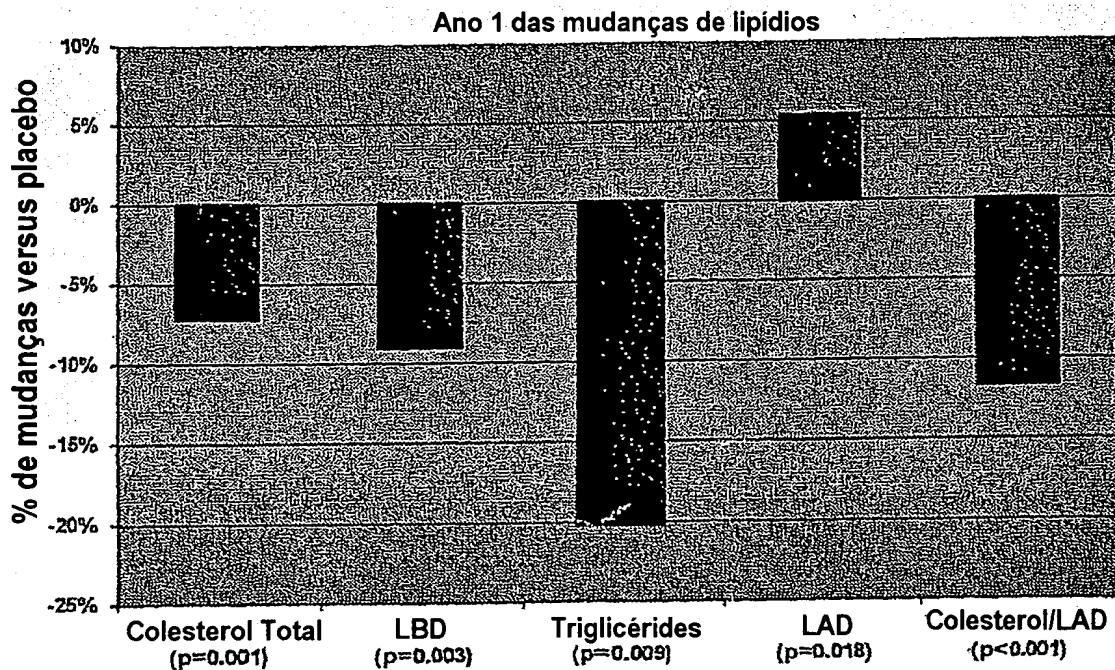


FIG. 15

R E S U M O**"AGENTES LIGANTES DE RECEPTORES NUGLEARES"**

A presente invenção se relaciona a uma nova classe de moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSREs). Os compostos de MSRE são aplicáveis para uso no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças e condições incluindo prevenção e tratamento de cânceres tais como de próstata e câncer de mama, osteoporose, doenças relacionadas aos hormônios, *flashs* quentes ou sintomas vaso-motores, doenças neurológicas, doenças cárdio-vasculares e obesidade.