

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

(21) **PI0610956-0 A2**

(22) Data de Depósito: 31/05/2006
(43) Data da Publicação: 03/08/2010
(RPI 2065)



(51) Int.Cl.:

C07D 307/91

C07D 307/93

A61K 31/343

A61P 25/00

A61P 37/02

A61P 1/00

A61P 27/06

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZOFURANO COM ATIVIDADES TERAPÊUTICAS**

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2005 US 60/685.374

(73) Titular(es): Pharmos Corporation

(72) Inventor(es): ALEXANDER AIZIKOVICH, AVI BAR-JOSEPH, AVIHAI YACOVAN, FLAVIO GRYNSZPAN, MARCUS STEPHEN BRODY, SIGAL MEILIN

(74) Procurador(es): ALEXANDRE FERREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT IL2006000641 de 31/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/129318 de 07/12/2006

(57) Resumo: A presente invenção diz respeito a derivados de benzofurano, composições farmacêuticas compreendendo o mesmo, e a métodos de seu uso. Certos compostos da invenção compartilham algumas propriedades farmacológicas com canabinóides e têm uma ampla faixa comum de indicações terapêuticas benéficas. De um modo particular, compostos da invenção são usados como agentes analgésicos, neuroprotetores, imunomoduladores e antiinflamatórios.

Pet 020080012299
Pi 0610956-0

"DERIVADOS DE BENZOFURANO COM ATIVIDADES
TERAPEÚTICAS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a derivados de
5 benzofurano inéditos, a composições farmacêuticas
compreendendo os mesmos, e a métodos de seu uso. Em
particular, compostos da invenção são usados como agentes
analgésicos, neuroprotetores, imunomoduladores e
antiinflamatórios.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Cannabis foi historicamente usado para o
tratamento de insônia, inflamação, dor, várias psicoses,
desordens digestivas, depressão, enxaqueca, neuralgia,
fadiga, constipação, diarreia, parasitas, infecções e
15 desordens do apetite. Alguns dos usos médicos potenciais de
cannabis geraram uma volumosa literatura científica revisada
por Pate [Pate D.W., Journal of the International Hemp
Association 2(2): 74-6, 1995]. Originalmente definido como
qualquer componente bioativo individual da planta cannabis,
20 os canabinóides têm englobado suas reproduções endógenas e
qualquer composto sintético que poderia exercer a maioria de
suas ações por meio da ativação dos receptores de
canabinóide acoplados a proteína G específica. Até hoje,
dois receptores de canabinóide foram clonados e
25 caracterizados, receptor de canabinóide tipo 1 (CBI) e
receptor de canabinóide tipo 2 (CB2), embora possam existir
mais receptores [Begg M. et al., Pharmacology & Therapeutics
106: 133-145, 2005]. Os receptores CBI são predominantemente

encontrados no sistema nervoso central (CNS) e são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos de canabinóides, ao passo que os receptores CB2 são expressos basicamente na periferia em células imunes.

5 Devido a sua ampla faixa de atividade terapêutica, canabinóides freqüentemente têm sido considerados para o desenvolvimento de novas medicações. Além disto, o isolamento e síntese do principal constituinte psicoativo de cannabis, Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), abriu o caminho
10 para produtos químicos medicinais para a preparação de inúmeros canabinóides sintéticos. A identificação dos receptores de canabinóide e a elucidação de seus respectivos papéis e distribuição têm permitido o projeto racional de compostos que desagregam os potenciais terapêuticos e os
15 efeitos adversos.

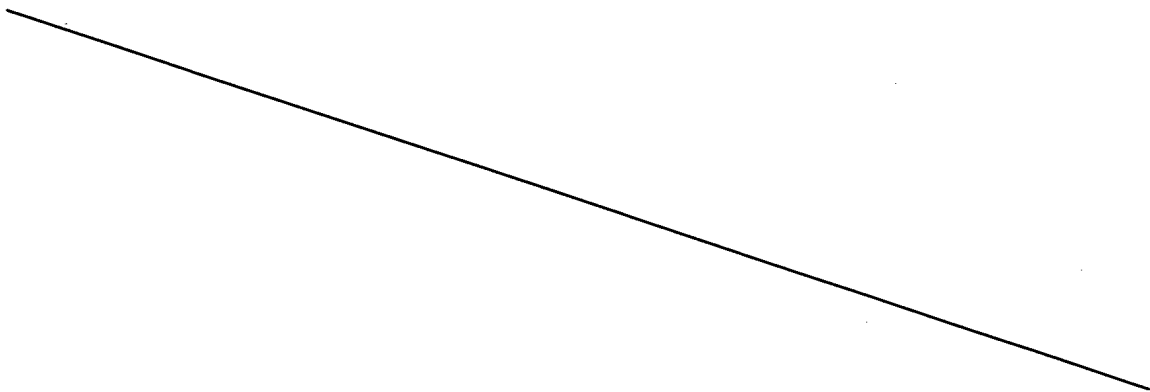
Ainda, os canabinóides desenvolvidos até hoje, incluindo, por exemplo, Δ^9 -THC hoje prescrito como um agente antiemético, apresentam certos inconvenientes que podem incluir qualquer dos seguintes: os efeitos psicoativos
20 colaterais e as preocupações legais decorrentes, a complexidade de síntese e o custo resultante de produção, o falta de solubilidade de água e os problemas formulatórios decorrentes, e a falta de biodisponibilidade oral e sua implicação relacionada às possíveis vias de administração e
25 conformidade do paciente.

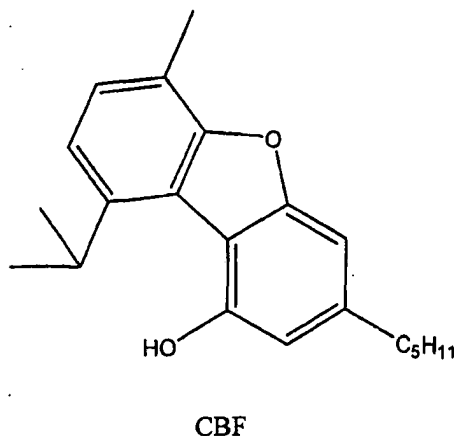
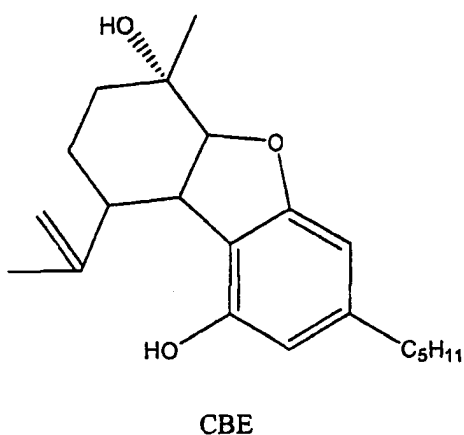
Seria portanto vantajoso desenvolver novos tipos de canabinóides que não teriam efeitos colaterais canabimiméticos, ou que pelo menos forneçam um índice

terapêutico mais alto, e que seja mais fácil de preparar, tanto como uma substância de medicamento quanto como um produto do medicamento.

Após a descoberta dos receptores de canabinóide, considerou-se que todas as atividades induzidas por canabinóide poderiam daí em diante ser totalmente esclarecidas por mecanismos mediados por receptor. Entretanto, acordou-se que algumas das atividades benéficas dos canabinóides não são mediadas pelos dois receptores CB1 e CB2 identificados. Esta observação leva à inclusão na classe de canabinóides de compostos que não se ligam a nenhum dos receptores de canabinóide conhecidos nem estão, além disso, relacionados com canabinóides mais clássicos. Por exemplo, certos metabólitos, reagentes ou subprodutos derivados ou usados na preparação de canabinóides tradicionais são freqüentemente por si referidos como canabinóides.

Canabifurano (CBF) e Canabielsoin (CBE), ambos derivados de benzofurano de ocorrência natural, representados no Esquema 1, são exemplos de tais canabinóides não clássicos, para os quais existe pouca ou nenhuma informação farmacológica.



ESQUEMA 1

Canabifurano é um constituinte secundário de cannabis sativa e um dibenzofurano de ocorrência natural que não tem a estrutura clássica de tetraidrocanabinol (THC). Por causa de sua pequena disponibilidade, pouco se sabe a cerca de sua atividade biológica. Poucos compostos de dibenzofurano de ocorrência natural identificados até hoje em outras plantas foram reportados com propriedades fitoalexina, natifúngica e antibiótica. Alguns artigos têm

abordado a questão da síntese de canabifurano, por exemplo, Sargent et al. e Serra et al. [Sargent M.V. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 7: 1605-10, 1982; Serra S. et al. Synlett 13: 2005-8, 2003], entretanto, nenhuma atividade biológica foi reportada.

Canabielsoin é um componente da maconha que foi também identificado como um metabólito secundário de canabidiol (CBD) em microsossomos do fígado e *in vivo*. A informação disponível com relação a sua atividade sugere que CBE não age basicamente através de mecanismos mediados

CBI, ou de forma nenhuma, desde que a 10 mg/kg i.v., ele não afete a temperatura corporal de camundongos, e nem prolongue o sono induzido por pentobarbital [Yamamoto I. et al., Pharmacology, Biochemistry & Behavior 40: 541-546, 1991]. Certos derivados de Canabielsoin foram preparados com propósitos analíticos.

A existência de CBF e CBE indica que compostos que hospedam uma estrutura de benzofurano pode ser considerada canabinóide, e que este andaime pode ser usado para a preparação de compostos inéditos que podem ter as vantagens terapêuticas comuns a outros canabinóides.

EP 1206934 revela que certos derivados de fenol que englobam compostos de dibenzofurano específicos, incluindo canabifurano, podem ser usados para o bloqueio de canais de sódio e/ou para influenciar os canais de sódio cinéticos. O inventores também sugerem o uso de cosmético para a descamação da epiderme. Entretanto, os experimentos foram realizados, com fenóis substituídos faltando um anel furano fundido, tais como 3-metilfenol, 4-clorofenol e derivados selecionados.

A patente dos Estados Unidos 4.960.815 revela que certas aminas de benzofurano podem ser usadas como intermediários químicos para a preparação de derivados isotopicamente marcados usados para diagnosticar desordens neurodegenerativas. A maioria dos intermediários preferidos nela revelados tem uma fração fenila não substituída, e não existe instrução com relação à atividade destes intermediários.

Os pedidos de patente internacional WO 00108007, WO 00/07579 e WO 03/045375, todos concedidos à Bayer, revela a preparação de derivados de ciclopentabenzofurano e seu uso para o tratamento de doenças dependentes do fator
5 KB nuclear. Estes compostos têm substituintes fixos, a saber, hidroxila e fenila opcionalmente substituído, nos átomos de carbono que ligam o anel furano ao anel ciclopentano fundido. A hidroxila e arila, que são posicionados em C1 e C2 de acordo com a nomenclatura
10 adotada no presente pedido de patente, estão em configuração cis um do outro. Além disto, estes derivados de ciclopentabenzofurano hospedam mais fenila na posição C3 adjacente.

DE 199 34 952 concedida a Novartis também diz
15 respeito a derivados de ciclopentabenzofurano. Embora reivindicada de forma bastante abrangente, a especificação revela somente compostos em que o anel fenila da fração de benzofurano é preferivelmente substituído por grupos metóxi. Como no caso do pedido de patente da Bayer, os compostos de
20 DE 199 34 952 têm um grupo fenila fixado na posição C2. Além disto, estes compostos específicos são associados a uso agroquímico como acaricidas e inseticidas, e não são contemplados como medicamentos.

Cardillo et al. [Cardillo B. et al., Gazetta
25 Chirnica Italiana 103: 127-39, 1973] revelam um método sintético para a preparação de canabinóides, incluindo derivados de benzofurano, com base na alquilação de resorcinóis com alcoóis monoterpenóide. Entretanto, o uso de

ment-3-en-5-ol ou pulegol para alquilar orcinol produz isômeros em que os substituintes do anel cicloexano fundido são limitados a isopropila na posição C2 e metila na posição C5, de acordo com a presente nomenclatura. Nenhuma atividade biológica é revelada por nenhum dos quatro isômeros preparados.

Canabinóides são candidatos usados para o tratamento de inúmeras indicações terapêuticas, mas ainda apresentam certos inconvenientes. A despeito do progresso atingido com tais compostos, poderia ser vantajoso preparar novos compostos que proporcionam um benefício terapêutico para uma ampla faixa de estados da doença, de fácil preparação e maior segurança.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece derivados de benzofurano inéditos, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos e métodos de seu uso.

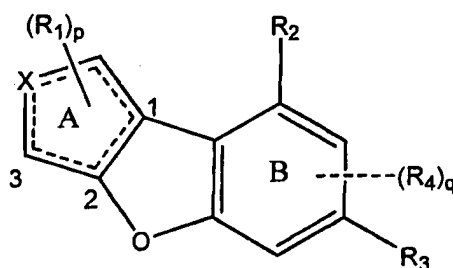
Os compostos da presente invenção podem ser considerados canabinóides não convencionais e, com a maioria dos canabinóides tradicionais, os derivados de benzofurano inéditos da invenção podem agir através de modulação agonística ou antagonística de receptores de canabinóide e/ou através de receptor não canabinóide ou mecanismos mediados por não receptor. Os efeitos terapêuticos podem *inter alia* incluir atividades antiinflamatórias, imunomoduladoras, neuroprotetoras, analgésicas, antineoplásticas, cardioprotetoras e antiosteoporose.

Os compostos da invenção podem possuir um ou mais

centros quirais, e podem portanto ser produzidos com estereoisômeros individuais tais como enantiômeros e diastereômeros ou como misturas, racêmicas ou, de outra forma, de estereoisômeros, dependendo das condições sintéticas e separação e isolamento apropriada. Todos estes estereoisômeros individuais e mistura destes são incluídos no escopo da presente invenção.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I):

10 Fórmula I



em que

---- representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$, em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

15 R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

- a) um halogênio;
- b) um carbonila;
- c) um arila;

20 d) R_a , em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$, em que R_b é

um alquila C_1-C_8 reto ou ramificado, saturado ou insaturado substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N; O e S;

e) R_c , em que R_c é selecionado de R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R e OC(O)N(R')₂, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C_1-C_6 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, alquila C_1-C_6-OR' , alquila $C_1-C_6-(OR')_2$, alquila $C_1-C_6-C(O)OR'$, e alquila $C_1-C_6-C(O)N(R')_2$, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_6 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

f) um oxima; e

g) N(R')₂, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

a) um hidrogênio;

b) R_a ou R_c , em que R_a e R_c são da forma previamente definida; e

c) OR''Z, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, C(O), R_c e C(O) R_c em que R_c é um alquila C_1-C_8 reto ou ramificado, saturado ou insaturado, e Z é selecionado do grupo que consiste em ONO₂, um halogênio, P(O)(OR')₂, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')₂, em que

R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e S;

5 R_3 é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $C(O)OR''''$, $C(O)R''''$, CN e NO_2 , em que R'''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou

10

insaturado;

b) um alquila C_2-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico saturado ou

15

insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C_1-C_{12} reto ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um

20

alquila C_1-C_6 , reto ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila; e

R_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO_2 e NH_2 ; e q é um número inteiro de 0 a 2; e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos;

25

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; (b) quando n for 1, R₁ não seja um fenila na posição C2; (c) quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila; e (d) quando n for 2, R₁ seja metila e
 5 hidroxila em C3 e isopropenila em C6; então R₂ é outro sem ser OH, QCH₃ e OC(O)CH₃.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (1) aqui definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro
 10 de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH₂, R,
 15 C(O)OR, e OR; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, R, OR, OR''Z, OC(O)R_b, OR_b e OC(O)R; R₃ é selecionado do grupo que consiste em um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico saturado ou insaturado, que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou
 20 por um arila, C(O)R''' e C(O)OR'''; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂, em que R, R'', R''', R_b, anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente
 25 invenção fornece um composto de fórmula (I) aqui definido, em que:

n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio e CH_3 , R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4 , R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, isopropilideno, oxima, iodo, OH e CH_3 , R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, OCH_2SCH_3 , $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 10 $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, OCH_2CH_2 -morfolina, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, $\text{OC}(\text{O})$ -piperidina, $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$, R_3 é selecionado do grupo que consiste em 2-feniletil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila,
 15 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 ;

n é 3, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é entre C3 e C4 , R_1 é selecionado de, o grupo que consiste em hidrogênio, iodo, NH_2 , OH ,
 20 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, oxima, e carbonila, R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH , OCH_2CH_2 -morfolina, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, OCH_2 -tetrazol, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$, e
 25 R_3 é selecionado do grupo que consiste em pentil, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) em que:

n é 1, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, CH_3 na posição C2, ou CH_3 nas posições C2 e C3, R_2 é OH e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 1, anel A é saturado, R_1 é CH_3 na posição C2, R_2 é OH e
 5 R_3 é 1,1-dimetilpentila; n é 1, anel A é saturado, R_1 é CH_3 na posição C2 e C3, R_2 é $OC(O)CH=CHC(O)OH$ e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, carbonila, iodo ou oxima na
 10 posição C3, gem-dimetila na posição C4, CH_3 na posição C2 e isopropilideno na posição C5, carbonila na posição C3 e gem-dimetila na posição C4 e tanto OH na posição C3 quanto gem-dietila na posição C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que
 15 consiste em hidrogênio, OH, carbonila ou oxima na posição C3 com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C4, iodo na posição C3 e gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada
 20 entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C4, R_2 é $OCH_2C(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetileptila;

25 n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é selecionado do grupo que consiste em 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $C(O)CH_3$ e $C(O)OCH_3$;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é selecionado

do grupo que consiste em $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OB})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{OC}(\text{O})$ -piperidina, OCH_2 -tetrazol, $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

5 n é 2, anel A é saturado, R_1 é carbonila ou oxima na posição C3 com ou sem um gem-metila adicional na posição C4, R_2 é OCH_2SCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ ou $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, e R_3 é 1,1-

10 dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é gem-metila na posição C4, R_2 é OH ou 30 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é OH na posição C3, R_2 é O
15 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila e R_a é NO_2 tanto na posição orto, e para, quanto em ambas posição orto e para R_2 ;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada
20 entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é um carbonila na posição C3 e um gem-dimetila na posição C6, R_2 é OH ou OCH_3 , e R_3 é 1,1-
25 dimetileptila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é um carbonila na posição C3 e um gem-dimetila na posição C5, R_2 é OCH_3 , e R_3 é 1,1-

dimetileptila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R₁ é um gem-dimetila na posição C4, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

5 n é 3, anel A é saturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, e carbonila na posição C3, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é carbonila na posição C3 ou hidroxila em ambas posições C3 e C4, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-
10 dimetilpentila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é hidrogênio, R₂ é OCH₂CH₂-morfolina, e R₃ é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é hidrogênio, R₂ é OCH₂C(O)OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

15 n é 3, anel A é saturado, R₁ é OH na posição C3, R₂ é selecionado do grupo consiste em OCH₂C(O)OH, OP(O)(OH)₂, O(CH₂)₃C(O)OH, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, - O(CH₂)₂-morfolina e OCH₂-tetrazol, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é OC(O)CH=CHC(O)OH ou iodo na
20 posição C3, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é hidrogênio ou OH na posição C3, R₂ é OH, e R₃ é pentila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em oxima; iodo ou NH₂ na posição C3, C(O)OCH₃,
25 CH₂OH, CH₂C(O)OCH₃ ou C(O)OH na posição C7, e tanto OH na posição C3 quanto C(O)OH na posição C7, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R₁ é NH₂ na posição C3, R₂ é H, e

R_3 é 1,1-dimetileptila;

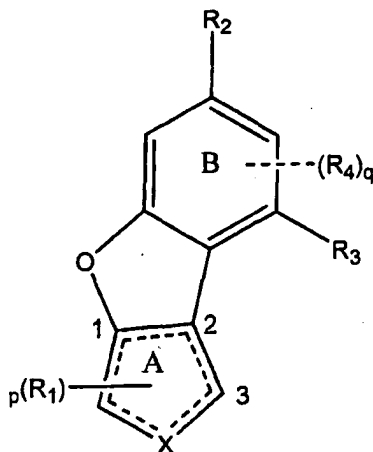
n é 3, anel A é insaturado entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é OH na posição C3, R_2 é OH, R_3 é 1,1-dimetileptila e R_1 é NO_2 tanto na posição orto quanto na posição para R_2 .

Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos sintéticos que podem produzir não somente esteroisômeros, mas também regioisômeros que são isômeros estruturais ou do outro. Assim, compostos da fórmula (I) são regioisômeros de compostos da fórmula (II) e todos os regioisômeros são incluídos no escopo da presente invenção.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (II):

Fórmula II



em que

---- representa uma ligação simples ou dupla;

X , R_1 através de R_4 e em, n , p e q são definidos na fórmula (I);

e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos ditos compostos;

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; e (b) quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) aqui definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado,

R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R, R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que R é como definido previamente.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio, carbonila ou CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é um carbonila na posição C6 e um gem-dimetila na posição C3 ou C4, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

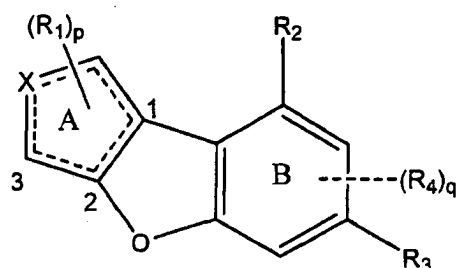
Deve-se entender que a presente invenção inclui especificamente compostos conhecidos, incluindo CBF, CBE e os derivados de benzofurano revelados por Cardillo, nas patentes DE 199 34.952, EP 1206934, US 4.960,815, e nos pedidos de Patentes internacionais WO 00108007, WO 00/07579 e WO 031045375; embora certas propriedades inéditas destes compostos sejam contempladas no escopo da presente invenção.

Os compostos da invenção podem ser usados para a

preparação de um medicamento, tanto como o ingrediente ativo, como é, quanto na forma de seus sais, ésteres, polimorfos, solvatos e derivados farmacêuticamente aceitáveis.

- 5 De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade profilática e/ou terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I):

Fórmula I



- e estereoisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos
10 farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos, em que

---- representa uma ligação simples ou dupla;

X, R_1 até R_4 e m, n, p e q são da maneira anteriormente definida na fórmula (I) com a condição nela definida;

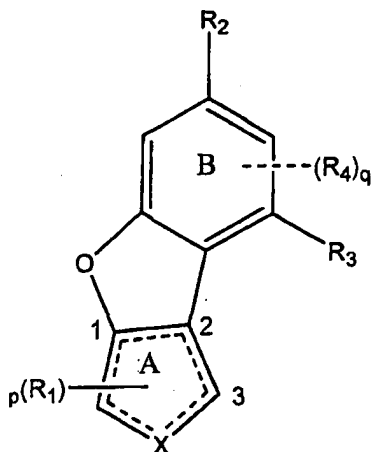
- e compreendendo adicionalmente um diluente ou veículo
15 farmacêuticamente aceitável.

- De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto da fórmula (I), nela definido, em que os substituintes exemplares X e R_1 até R_4
20 são definidos para a fórmula (I).

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade profilática e/ou terapeuticamente efetiva de

um composto da fórmula (II):

Fórmula II



e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos, em que

---- representa uma ligação simples ou dupla;

5 X, R₁ até R₄ e m, n, p e q são definidos na fórmula (I);

e compreende adicionalmente um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável;

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; e (b)

quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é

10 outro sem ser metila.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto da fórmula (II) nela

15 são definidos para a fórmula (II).

Composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir, além dos compostos supracitados, ingredientes farmacêuticamente inertes tais como agentes espessantes, carreadores, tampões, diluentes, agentes de superfície

20 ativa, conservantes e similares, todos bem conhecidos na

tecnologia, necessários para produzir formulações fisiologicamente aceitáveis e estáveis.

A escolha dos aditivos, carreadores, diluentes, excipientes farmacêuticos e similares é determinada em parte pelo ingrediente ativo particular, bem como pela via de administração particular da composição. As vias de administração incluem, mas sem limitações, aerossóis, parenterais, tópicas, oculares, transdérmicas, subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intraperitoniais, intratecal, retal e vaginal.

As composições farmacêuticas podem ser na forma de dosagem líquida, aerossol ou sólida, e podem ser formuladas em qualquer formulação adequada, incluindo, mas sem limitações, soluções, suspensões, micelas, emulsões, microemulsões, aerossóis, pós, grânulos, saquetes, géis macios, cápsulas, comprimidos, pílulas, pequenas cápsulas, supositórios, cremes, géis, pastas, espumas similares, tal como possa exigir a via de administração particular.

A presente invenção fornece uso de compostos da fórmula geral (I) ou (II) para a preparação de um medicamento para prevenir, aliviar ou tratar inflamação, doenças autoimunes, dor, desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas, condições neuroinflamatórias, desordens oculares, desordens ósseas, cardiovascular e desordens cardiointflamatórias, desordens do apetite, condições eméticas e certos tipos de câncer.

As atividades antiinflamatórias e imunomoduladores dos compostos da invenção poderão ser

usadas para prevenir, aliviar ou tratar inflamação e condições inflamatórias, incluindo, mas sem limitações, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, doenças autoimunes, alergias e reações alérgicas, artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, esclerose múltipla, lupus eritematoso sistêmico, miastenia grave, diabetes melito tipo I, hepatite, psoríase, desordens imunes relacionadas incluindo, mas sem limitações, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença pulmonares tais como asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e síndrome de Sjogren.

As atividades analgésicas dos compostos da invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar dor incluindo, mas sem limitações, periférica, visceral, neuropática, inflamatória e dor irradiada.

As atividades neuroprotetoras de compostos da invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas e condições neuroinflamatórias incluindo, mas sem limitações, derrame, enxaqueca, cluster dor de cabeça, epilepsia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coreia de Huntington, doenças associadas a príon, envenenamento do sistema nervoso central, desordens motoras, tremor e espasmo muscular, meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de Guillain-Barré.

As atividades cardioprotetoras de compostos da

invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar desordens cardiovasculares e cardioinflamatórias, incluindo, mas sem limitações, aterosclerose, pericardite, miocardite, endocardite, arritmia, hipertensão e isquemia miocárdia.

5 As atividades antineoplásticas dos compostos da invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar certos tipos de câncer incluindo, mas sem limitações, tumores malignos cerebrais, tumores de peles, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma do útero, mama e
10 próstata, linfoma, glioma, epiteloma da tireóide, e neuroblastoma.

Os compostos da invenção podem ser usados para prevenir, aliviar ou tratar desordens ósseas incluindo metabolismo ósseo anormal, doença de Paget, e osteoporose,
15 desordens oculares incluindo glaucoma, desordens do apetite incluindo anorexia e caquexia e condições eméticas, incluindo vômito e náusea.

Além do mais, a presente invenção fornece métodos de prevenir, aliviar ou tratar condições supracitadas que
20 compreende administrar a um sujeito que necessita deste uma quantidade profilática e/ou terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) ou (II) definido anteriormente, ou uma composição farmacêutica compreendendo o dito composto.

Estes benefícios e recursos da invenção e outros
25 mais podem ser mais bem entendidos pelos versados na tecnologia com referência to descrição detalhada a seguir, juntamente com as figuras e exemplos não limitantes.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DAS FIGURAS

Os desenhos anexos, que são incorporados e que formam uma parte da especificação, ilustram certas modalidades da presente invenção e, juntamente com a descrição, servem para explicar os princípios da invenção.

5 Nos desenhos:

A figura 1 mostra de forma tabulada as estruturas químicas de certos compostos da invenção; juntamente com alguma informação psicoquímica e biológica.

10 A figura 2 mostra a afinidade de ligação: (Painel A) e a atividade agonística de um composto exemplar da invenção, C6S-37, com relação aos receptores de canabinóide CB1 e CB2 humano (Painel B e C, respectivamente).

15 A figura 3 mostra a dose relacionada à atividade analgésica de compostos da invenção em um modelo de dor visceral. O número de respostas de contorção abdominal (WR) é colocado em gráfico para cada grupo de tratamento.

A figura 4 mostra a atividade antiinflamatória e analgésica de compostos da invenção em um modelo de dor inflamatória. Painel A mostra a atividade antiinflamatória de edema na pata expresso em porcentagem de inchaço na pata
20 naive. O painel B mostra a atividade analgésica após o estímulo térmico expresso em tempo de latência Δ em segundos. O painel C mostra a atividade analgésica após o estímulo mecânico expresso em Δ força em gramas.

25 A figura 5 mostra a atividade analgésica de compostos da invenção em um modelo de dor crônica induzida por ligação do nervo ciático. Os resultados são expressos como Δ força em gramas após os estímulos mecânicos em

vários pontos de tempo colocado em gráfico em horas.

A figura 6 mostra a atividade imunomoduladora do composto C7S-2 exemplar administrado p.o. e i.p. em EAE remitente recorrente induzido por PLP.

5 A figura 7 mostra a atividade antiinflamatória e gastroprotetora de compostos da invenção em um modelo de doença do intestino inflamatório.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece derivados de
10 benzofurano inéditos que podem ser considerados não canabinóides clássicos, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos e métodos de seu uso.

Muitas classes de canabinóides foram identificadas na natureza, incluindo, por exemplo, os
15 endocanabinóides tipo THC clássicos e os não clássicos [Di Marzo V. et. al., Nature Reviews Drug Discovery 3(9): 771-84, 2004]. Nas décadas passadas, muito mais famílias químicas foram designadas como análogos de canabinóides sintéticos, e elas incluem aminoalquil indóis tal como WIN
20 55.212-2, derivados de pineno tal como HU-308, pirazóis tal como SR 141716A, imidazóis, tiazóis, tetraidroquinolinas, heteroindanos e sulfonamidas substituído, por exemplo.

De um modo geral, a atividade de canabinóides é mediada por interações agonística ou antagonística com
25 receptores de canabinóide ligados a membrana. Mas existem evidências apontando a existência de sítios ainda não identificados de ação independente de receptores de canabinóide conhecidos. Estes mecanismos alternativos

incluem por exemplo, atividade e propriedades intrínsecas mediadas por receptor não canabinóide. O canabinóide dexanabinol tipo THC sintético, por exemplo, que não se liga a receptores CB1 e CB2, mostrou agir como um antagonista 5 NMDA e revelar propriedades antioxidantes.

Os compostos inéditos da invenção são derivados de benzofurano e eles podem ser considerados pertencer a uma classe adicional de canabinóides. Similarmente à maioria dos canabinóides tradicionais, estes compostos podem agir 10 através de modulação agonística ou antagonística de receptores de canabinóide e/ou através de mecanismos mediados por receptor não canabinóide ou não receptor.

Os compostos da invenção podem possuir um ou mais centros quirais, e podem portanto ser produzidos como 15 esteroisômeros individuais tal como enantiômeros (imagens especulares) e diastereômeros (imagens não especulares) ou como misturas, racêmicas ou de outra forma, de esteroisômeros, dependendo das condições sintéticas e separação e isolamento apropriadas. Misturas de enantiômeros 20 e diastereômeros podem ser separadas em componentes esteroisomericamente uniformes de uma maneira conhecida, ou sintetizadas a priori como enantiômeros ou diastereômeros separados. Todos destes esteroisômeros individuais e sua mistura são incluídos no escopo da presente invenção.

25 Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos sintéticos que podem produzir não somente esteroisômeros, mas também regioisômeros. Regioisômeros são isômeros estruturais que podem surgir potencialmente da

mesma reação ou que podem ser preparados individualmente sob condições de reação regiosseletivas. Assim, compostos da fórmula (I) são regioisômeros de compostos da fórmula (II) e todos regioisômeros são incluídos no escopo da presente
5 invenção.

Definições

Para facilitar um entendimento da presente invenção, diversos termos e frases são definidos a seguir.

Da forma aqui usada, o termo "sistema nervoso
10 central" (CNS) refere-se a todas as estruturas dentro da dura-máter. Tais estruturas incluem, mas sem limitações, o cérebro e medula espinhal.

Da forma aqui usada, o termo "CB" refere-se a receptores de canabinóides. Receptores CB1 são
15 predominantemente encontrados no CNS, ao passo que receptores CB2 são predominantemente encontrados na periferia em células imunes. hCB1 e hCB2 indicam que os receptores são de origem humana. Além desses dois receptores, existe evidência suportando a presença de
20 receptores de canabinóide ainda não clonados.

Da forma aqui usada, o termo "canabinóide" ou "canabinóides" refere-se a compostos naturais, derivados de planta ou endógenos, ou compostos sintéticos, metabólitos e análogos destes, cujos efeitos são de um modo geral mediados
25 por receptores de canabinóide, mas podem também agir através de outros receptores ou através de mecanismos independentes do receptor.

Na presente invenção, afinidade de ligação é

representada da maneira indicada tanto pela constante de dissociação K_i , que representa a concentração do medicamento não marcado que ligará à metade dos sítios de ligação em equilíbrio na ausência de radioligante quanto como deslocamento percentual em uma concentração do composto dado, quando uma curva da faixa de dose total não foi ainda estabelecida. O valor K_i é calculado com base no valor IC_{50} do composto teste, a saber, a concentração de um composto teste que deslocará 50 % de um agonista radiomarcado a partir dos receptores CB, a concentração de radioligante e sua constante de dissociação K_d . Compostos específicos para um dado receptor apresenta valor K_i para ligação do dito receptor de 50 nM ou menos, preferivelmente de 30 nM ou menos, mais preferivelmente de 10 nM ou menos e acima de tudo preferivelmente de 1 nM ou menos. Compostos seletivos para um dado receptor apresentam um razão de afinidade de ligação entre os receptores em consideração de pelo menos 5, preferivelmente 10, mais preferivelmente 20 e acima de tudo preferivelmente 50 ou mais. Preferivelmente, essas razões podem ser obtidas por receptores CB1 e CB2 humanos. Compostos da presente invenção podem ou não apresentar afinidade de ligação com relação a cada receptor canabinóide, bem como podem ou não apresentar seletividade com relação a um dos receptores.

Um agonista é uma substância que mimetiza um ligante específico, por exemplo, um hormônio, um neurotransmissor ou, no presente caso, um canabinóide, capaz de anexar a esse receptor de ligante e produzir assim a

mesma ação que o ligante natural produz. Embora mais agonistas ajam através da ligação direta ao receptor relevante e da ativação subsequente, alguns agonistas agem promovendo a ligação do ligante ou aumentando seu tempo de
5 residência no receptor, aumentando a probabilidade e efeito de cada acoplamento. Compostos que têm o efeito oposto e, em vez de promover a ação de um ligante, bloqueia-o, são antagonistas receptores. Os derivados inéditos de benzofurano aqui descritos que interagem com pelo menos um
10 receptor de canabinóide podem iniciar tanto uma resposta agonística quanto uma antagonística do dito receptor, e ambos mecanismos de ação são englobados na presente invenção.

Embora o mecanismo de ação mais provável dos
15 compostos da invenção seja através de sua ligação aos receptores de canabinóide conhecidos e acoplamento funcional, ou bloqueio de caminhos de transdução de sinal específicos, mecanismos alternativos não podem ser excluídos, por exemplo, tanto através de ligação a
20 receptores de canabinóide ainda não identificados adicionais quanto através de receptor de não canabinóide quanto meios mediados por não receptor, ou uma combinação de tais mecanismos.

Na presente especificação e reivindicações que
25 seguem, "efeitos de inibição, redução, ou diminuição" significam a capacidade de reduzir a atividade em discussão em pelo menos 20 %, preferivelmente 40 %, mais preferivelmente 60 % e acima de tudo preferivelmente 80 % ou

mais. No caso de atividades em que o efeito máximo possível não é 100 %, os valores anteriores dizem respeito à porcentagem de efeito máximo possível.

Na presente especificação e reivindicações que seguem, "efeito de melhoria ou aumento" significa a capacidade de aumentar a atividade em discussão em pelo menos cerca de 1,5 vez, preferivelmente cerca de 3 vezes, mais preferivelmente cerca de 4 vezes e acima de tudo preferivelmente acima de 5 vezes ou mais.

10 Definições Químicas

Na presente invenção, as posições na estrutura do anel A serão numeradas no sentido horário, em que posições 1, 2, e 3 são como mostradas na fórmula (I) e (II). Anel A, que pode consistir em 4 a 8 átomos de carbono, pode
15 compreender uma ou mais ligações duplas em qualquer posição no anel, em que duas ligações duplas não podem ser adjacentes uma à outra.

Os substituintes alquila podem ser saturados ou insaturados (por exemplo, alquenila, alquinila), retos,
20 ramificados ou cíclicos, o último somente quando diversos átomos de carbono na cadeia alquila for maior ou igual a três, e puderem conter estruturas misturadas. Quando insaturados, os radicais hidrocarbonetos podem ter uma ligação dupla ou mais e formar alquenilas, ou uma ligação
25 tripla ou mais e formar alquinilas. Independente do grau de insaturação, todos os substituintes alquila podem ser retos ou ramificados.

OR representa hidroxila ou éteres, OC(O)R e C(O)OR

representa ésteres; OC(O)OR representa ésteres de carbonato, C(O)R representa cetonas, OC(O)NR_2 representa carbamatos, NR_2 representa aminas, C(O)NR_2 representa amidas, SR representa tióis ou sulfetos, S(O)R representa sulfóxidos, S(O)(O)R representa sulfonas, P(O)(OR)_2 representa fosfatos, OP(O)(OR)_2 representa éster de fosfatos, quando R é um hidrogênio ou uma cadeia alquila.

"Gem-dimetila" significa que dois grupos metila são anexados no mesmo átomo de carbono.

10 "Halogênio" ou "halo" significa flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) ou iodo (-I) e, se o composto contiver mais que um halogênio (por exemplo, dois ou mais grupos variáveis podem ser um halogênio), cada halogênio é independentemente selecionado dos átomos de halogênio
15 supramencionados.

O termo "anel heterocíclico" significa um sistema de anel saturado ou insaturado insubstituído ou substituído; estável de até 6 átomos que consiste em átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O, e S. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O sistema heterocíclico pode ser anexado, a menos que de outra forma declarado, a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que
20 disponibilize uma estrutura estável. Anéis heterocíclicos incluem, por exemplo: furano, tiazol, triazol, tetrazol, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, piridina, piperidina, pirazina, piperazina, pirimidina, oxadiazol,
25

succinimida, morfolina e tiomorfolina.

O termo "arila" refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático cíclico de 6 a 20 átomos de carbono tendo um anel único (por exemplo, fenila) ou anéis condensados múltiplos (fundidos) (por exemplo, naftila ou antrila). Arilas preferidos incluem fenila, naftila e similares. O termo arila inclui tanto "arilas insubstituídos" quanto "arilas substituído", o último dos quais refere-se a frações arila tendo substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos do anel. Tais substituintes podem incluir, mas sem limitações, hidróxi, alcóxi, alquila, alquenila, nitro, carbóxi, carbonila, amino ou halogênio.

Deve-se entender que a presente invenção abrange todas as combinações de grupos particulares e preferidos mencionados anteriormente.

O termo "substituído" ou "opcionalmente substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado são substituídos ou opcionalmente substituídos com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado nas circunstâncias existentes não seja excedida. Combinação de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Entende-se por "composto estável" ou "estrutura estável" um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento até um grau de pureza usado de uma mistura da reação, e formulação em um agente terapêutico eficiente.

A presente invenção também inclui no seu escopo solvatos de compostos de fórmula (I) e (II) e seus sais. "Solvato" significa uma associação física de um composto da invenção com um ou mais moléculas do solvente. Esta
5 associação física envolve graus de variação de ligação iônica, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento. "Solvato" engloba tanto fase de solução quanto solvatos isoláveis. Exemplos não limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos,
10 metanolatos e similares. "Hidrato" é um solvato em que a molécula do solvente é água.

O termo "polimorfo" refere-se a um estado cristalino particular de uma substância, que pode ser caracterizado por propriedades físicas particulares tais
15 como difração de raios X,; espectro IR, ponto de fusão, e similares.

Na presente especificação, o termo "pró-medicamento" representa compostos que são rapidamente transformados *in vivo* a composto pai da fórmula (I) e (II),
20 por exemplo, por hidrólise no sangue. Pró-medicamentos são freqüentemente usados porque, em alguns casos, eles podem ser fáceis de administrar ao medicamento pai. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral, ao
25 passo que o medicamento pai não é. O pró-medicamento pode também ter melhor solubilidade, comparado com o medicamento pai em composições farmacêuticas. Todos dessas formas farmacêuticas são incluídas no escopo da presente invenção.

Certos compostos da invenção são capazes de formar adicionalmente sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. "Sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis" significa qualquer sal e éster que é farmacologicamente aceitável e tem as propriedades farmacológicas desejadas. Tais sais, formados, por exemplo, por qualquer grupo carboxi ou sulfo presentes na molécula, incluem sais que podem ser derivados de um ácido inorgânico ou orgânico, ou uma base inorgânica ou orgânica, incluindo aminoácidos, que não são tóxicos ou de outra forma inaceitáveis.

Sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis dos compostos incluem sais derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, hidrídrico, fosfórico, e similares, bem como sais derivados de ácidos orgânicos tais como ácidos alifáticos mono e dicarboxílico, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácidos hidróxi alcanóicos, ácidos alcanedióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. Tais sais incluem assim sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfeto, bissulfeto, nitrato, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, e similares. Também contemplados

são sais de aminoácidos tais como arginato e similares e gluconato ou galacturonato [Berge S.M. et al., J. of pharmaceutical Science, 66: 1-19, 1977].

Os sais de adição ácida dos ditos compostos
5 básicos são preparados colocando a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir o sal de uma maneira convencional. A forma de base livre pode ser regenerada colocando a forma de sal em contato com uma base e isolando a base livre de uma maneira
10 convencional. As formas de base livres diferem um pouco das suas respectivas formas de sal em certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares, mas de outra forma os sais são equivalentes à sua respectiva base livre com o propósito da presente invenção.

15 Os sais de adição de base dos ditos compostos acídicos são preparados colocando a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada para produzir o sal de uma maneira convencional. A forma de ácido livre pode ser regenerada colocando a forma de sal em
20 contato com um ácido e isolando o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácidos livres diferem um pouco das suas respectivas formas de sal em certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares, mas de outra forma os sais são equivalentes ao seu
25 respectivo ácido livre com o propósito da presente invenção.

Farmacologia

Nas presentes especificação e reivindicações que

seguem, as composições que compreendem uma quantidade efetiva de um composto são englobadas tanto em composições profilaticamente quanto terapeuticamente efetivas.

O termo "profilaticamente efetivo" refere-se à
5 quantidade de composto que alcançará o objetivo de prevenção, redução ou erradicação do risco de ocorrência da doença ou desordem, evitando ao mesmo tempo efeitos colaterais adversos. O termo "terapeuticamente efetivo" refere-se à quantidade de composto que alcançará, sem
10 efeitos adversos, alívio, redução do progresso ou tratamento da desordem, uma vez que a desordem não pode ser mais atrasada e os pacientes não são mais assintomáticos, fornecendo portanto tanto um alívio subjetivo de um(s) sintoma(s) quanto uma melhora objetivamente identificável
15 notada pelo médico ou outros observadores qualificados.

O "sujeito" ou "paciente" com o propósito de tratamento inclui qualquer humano ou animal afetado por qualquer das doenças onde o tratamento tem impacto terapêutico benéfico. Normalmente, o animal que serve para
20 estabilizar os dados pré-clínicos e que pode ser tratado por compostos da invenção é um vertebrado tal como um primata incluindo chipanzés, macaquinhos e macacos, um roedor incluindo camundongos, ratos, furões, coelhos e hamsters, um animal doméstico ou de caça incluindo espécies
25 bovinas, espécies eqüinas, porcos, ovelhas, espécies caprinas, espécies felinas, espécies caninas, espécies aviárias, e peixes.

Em virtude de suas propriedades compartilhadas

com outras classes de canabinóides, deve-se reconhecer que as composições de acordo com a presente invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar indicações passíveis a intervenção canabinóide exemplificadas por dor, inflamação, imune, neurológica, ocular, óssea, cardiovascular e desordens motoras, estímulo do apetite, vômito, náusea, glaucoma e certos tipos de câncer. Uma lista detalhada de estados patológicos em que administração de canabinóides pode ser usada pode ser encontrada no pedido de patente internacional No. WO 2004/018433. O livro de Grotenhermen F. e Russo E., "Cannabis and cannabinoids. Pharmacology toxicology and therapeutic potentials", publicado pela Hatworth Press em 2002, fornece uma fonte completa para as várias condições e doenças, revisado no capítulo 11, onde canabinóides têm terapêutica potencial reconhecida.

Em virtude de suas propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras, deve-se reconhecer que as composições de acordo com a presente invenção podem ser usadas para prevenir, aliviar ou tratar indicações que têm um mecanismo inflamatório ou autoimune envolvido em sua etiologia ou patogênese exemplificado por artrite, incluindo artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, alergias e reações alérgicas, esclerose múltipla, lupus sistêmico eritomatoso (SLE), miastenia grave, diabetes melito tipo I, hepatite, psoríase, desordens imunes relacionadas incluindo, mas sem limitações, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de má absorção tal como

celíaca, doenças pulmonares tal como asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Sjogren, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, e doenças reumática. O potencial de canabinóides como terapêuticas antiinflamatórias foi recentemente revisado por Klein [Klein T.W., Nature Reviews Immunology 5: 400-11, 2005].

Em virtude de suas propriedades neuroprotetoras, deve-se reconhecer que as composições de acordo com a presente invenção podem ser usadas para tratar desordens neurológicas incluindo, mas sem limitações, derrame, enxaqueca, dor de cabeça em salvas e epilepsia. As composições da presente invenção podem também ser efetivas para tratar certas doenças degenerativas crônicas que são caracterizadas por perda neuronal seletiva gradual, incluindo por promoção de neurogênese. Com relação a isso, as composições da presente invenção são contempladas como terapeuticamente efetivas no tratamento de doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coreia de Huntington, desordens motoras incluindo espasmo e tremor, e neurodegeneração associada a príon. Outra terapêutica visada para composições da invenção tendo uma base neuroinflamatória inclui for exemplo meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de Guillain-Barre. Neuroproteção pode também ser efetiva na proteção e/ou tratamento de agentes neurotóxicos, tal como gás nervoso, bem como outros insultos ao cérebro ou tecido nervoso por meio de agentes químicos ou biológicos.

Em virtude de suas propriedades analgésicas, deve-se reconhecer que as composições de acordo com a presente invenção podem ser usadas para tratar dor incluindo periférica, visceral, neuropática, inflamatória e dor
5 irradiada. Alguns das recentes observações relativo a utilidade de canabinóides como analgésicos, bem como agentes antiinflamatórios, foi recentemente revisado por Mbvumdula et al. [Mbvumdula E.C. et al., *Inflammo-pharmacology* 12(2): 99-114, 2004].

10 Uma outra característica da presente invenção é a capacidade de os compostos revelados prevenir ou tratar certos cânceres, incluindo tumores malignos no cérebro, tumores de pele, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma de útero, mama, e próstata, linfoma, glioma, epiteloma da
15 tireóide, e neuroblastoma, onde ligantes CB podem desencadear apoptose de células com tumor ou bem como inibir tumor angiogênese. O potencial de canabinóides como agentes anticancerígenos foi recentemente revisado por Guzman [Guzman M., *Nature Reviews Cancer*. 3:: 745-55, 2003]. Da forma aqui
20 usada, o termo "câncer" inclui tanto tumores sólidos quanto e não sólidos, bem como metástase do câncer.

O potencial terapêutico de canabinóides em doenças cardiovasculares foi recentemente revisado por Pacher et al. [Father P. et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* 168: 599625, 2005]
25 e seu papel em aterosclerose, uma doença que tem importantes componentes inflamatórios e imunes, foi abordada por Steffens et al. [Steffens S. et al., *Nature* 347: 782-6, 2005]. A atividade antiinflamatória de compostos da invenção,

quando aplicada ao sistema cardiovascular, torna as composições da invenção também usadas para o tratamento de pericardite, miocardite e endocardite.

Tanto os receptores CB₁ quanto CB₂ parecem estar
5 envolvidos na patogênese de osteoporose e outras doenças ósseas [Idris A.I. et al., Nature Medicine 11(7): 774-9, 2005; Ofek O. et al., PNAS 103(3): 696-701, 2006]. Portanto, deve-se reconhecer que as composições de acordo com a presente invenção podem ser usadas para tratar desordens
10 ósseas incluindo metabolismo ósseo anormal, doença de Paget e osteoporose.

A seguir, o termo "administração oral" inclui, mas sem limitações, administração pela boca para absorção através do trato gastrointestinal (peroral) em que o
15 medicamento é intumescido, ou para absorção trans-mucosal na cavidade oral por administração bucal, gengival, lingual, sublingual e oro-faríngea. Composições para administração oral incluem pós ou grânulos, suspensões ou soluções em meio aquoso ou não aquoso, sacóletes, cápsulas ou
20 comprimidos. A composição oral pode opcionalmente conter excipientes farmacêuticos inertes tal como agentes espessantes, diluentes, flavorizantes, auxiliares de dispersão, emulsificadores, ligantes, conservantes e similares.

25 O termo "administração parenteral" indica qualquer via de administração sem ser administração oral e inclui, mas sem limitações, administração por gotas intravenosa ou injeção de bolus, intraperitônio, intratecal,

intralesional, subcutânea, ou injeção intramuscular, tópica, ocular, transdérmica, retal, vaginal, nasal administração ou por inalação.

Formulações para administração parenteral
5 incluem, mas sem limitações, soluções aquosas estéreis que podem também conter tampões, diluentes e outros aditivos adequado.

As composições aqui descritas são também adequadas para administração em formulações de liberação
10 imediata e/ou em formulações de liberação controlada ou sustentada. Os sistemas de liberação sustentada podem ser talhados para administração de acordo com qualquer um dos regimes de administração propostos. Sistemas de distribuição de liberação lenta ou prolongada, incluindo
15 qualquer dos inúmeros biopolímeros (sistemas com base biológica), sistemas empregando lipossomos, e sistemas de distribuição polimérica, podem ser utilizados com as composições aqui descritas para fornecer uma fonte contínua ou a longo prazo do(s) composto(s) terapêutico(s).

20 Deve-se entender que a fraseologia ou terminologia aqui usada têm o propósito de descrição, e não de limitação, de maneira tal que a terminologia ou fraseologia da presente especificação deve ser interpretada pelos versados na tecnologia sob a luz dos preceitos e
25 diretrizes aqui apresentados, em combinação com o conhecimento dos versados na tecnologia.

As composições farmacêuticas podem conter, além dos carreadores farmacêuticamente aceitáveis convencionais,

ingrediente ativo; diluentes e excipientes necessários para produzir uma formulação fisiologicamente aceitável e estável. Os termos carreador, diluente ou excipiente, significam um ingrediente que é compatível com os outros
5 ingredientes das composições aqui reveladas, especialmente substâncias que não reagem com os compostos da invenção e não são excessivamente deletérios para o paciente ou animal ao qual a formulação será administrada. Para compostos tendo pouca solubilidade, e para alguns compostos da
10 presente invenção que são caracteristicamente hidrofóbicos e praticamente insolúveis em água com alta lipofilicidade, expressa por seu alto coeficiente de divisão octanol/água e valores log P, estratégias de formulação para preparar forma de dosagens aceitável serão aplicadas. Habilitar
15 administração terapeuticamente efetiva e conveniente dos compostos da presente invenção é uma parte integral desta invenção.

As composições farmacêuticas podem ser em uma forma de dosagem líquida, aerossol ou sólida, e podem ser
20 formuladas em qualquer formulação adequada incluindo, mas sem limitações, soluções, suspensões, micelas, emulsões, microemulsões, aerossóis, ungüentos, géis, supositórios, cápsulas, comprimidos, e similares, da forma exigida para a via de administração apropriada.

25 Composições sólidas para administração oral tais como comprimidos, pílulas, cápsulas; géis macios ou similares podem ser preparados misturando o ingrediente ativo com ingredientes farmacêuticamente aceitáveis

convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, manitol, sorbitol, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, ciclodextrinas, dextraris, glicerol, glicerídeos poliglicolizados, succinato de tocoferil polietilenoglicol, lauril sulfato de sódio, óleos de rícino polietoxilatados, agentes tensoativos não iônicos, ácido esteárico, estearato magnésio, fosfato de dicálcio e gomas como diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos ou de outra forma compostos com materiais farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na tecnologia, tal como celulose microcristalina e derivados de celulose tal como hidrocipropilmetilcelulose (HPMC), para fornecer uma forma de dosagem disponibilizando ação prolongada ou liberação sustentada. Formulações de revestimento podem ser selecionadas para fornecer ação prolongada ou liberação sustentada do medicamento, como é conhecido na tecnologia.

Outras composições sólidas podem ser preparadas, tais como supositórios ou enemas de retenção, para administração retal usado bases de supositório convencionais tal como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Formas líquidas podem ser preparadas para administração oral ou para injeção, o termo incluindo, mas sem limitações, subcutâneas, transdérmicas, intravenosas, intratecal, intralesional, adjacentes as tumores ou dentro deles, e outras vias parenterais de administração. As composições líquida incluem soluções aquosas, com ou sem co-solventes orgânicos aquoso ou suspensões de óleo

incluindo, mas sem limitações, ciclodextrinas como agente de suspensão, emulsões flavorizadas com óleos comestíveis, triglicerídeos e fosfolipídeos, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Além do mais, as

5 composições da presente invenção pode ser formadas como aerossóis, para administração intranasal e similares. Para administração por inalação, os compostos da presente invenção são convenientemente distribuídas na forma de uma apresentação de aspersão aerossol de uma embalagem

10 pressurizada ou nebulizador com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano ou dióxido de carbono. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada provendo-se uma válvula

15 para distribuir uma quantidade dosada. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para uso em um inalador ou insuflador, podem ser formuladas contendo uma mistura de pó do composto e uma base de pó adequada tais como lactose ou amido. Composições farmacêuticas tópicas da presente

20 invenção podem ser formuladas como solução, loção, gel, creme, unguento, emulsão ou filme adesivo com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, mas sem limitações, propileno glicol, fosfolipídeos, monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos,

25 polissorbatos, agentes tensoativos, hidrogéis, petrolato ou outros tais excipientes conhecidos na tecnologia.

Composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas por processos bem conhecidos na

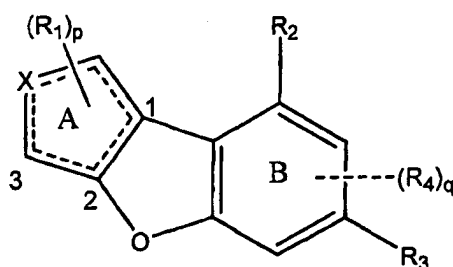
tecnologia, por exemplo, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação úmida, mistura a seco, compressão direta, moagem, pulverização, levitação para fabricação de drágeas, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou
5 liofilização convencionais.

Antes de seu uso como medicamentos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas na forma de dosagem única. A dose ativa para seres humanos pode ser determinada por técnicas clínicas padrões e é de um modo
10 geral na faixa de 0,01 mg a cerca de 50 mg por quilo de peso corpóreo, em um regime de 1-4 times por dia. A faixa preferida de dosagem varia com o composto específico usado e é de um modo geral na faixa de 0,1 mg a cerca de 20 mg por quilo de peso corpóreo. Entretanto, é evidente aos versados
15 na tecnologia que dosagens seriam determinadas pelo médico atendente de acordo com o doença ou desordem a ser tratada, sua severidade, o efeito terapêutico desejado, a duração do tratamento, o método e frequência de administração, a idade peso, sexo e condição clínica do paciente, tratamento
20 simultâneo, caso haja, isto é, co-administração e combinação com medicações adicionais, contra-indicações, a via de administração e similares. A administração das composições da presente invenção a um sujeito que necessita desta pode ser contínua, por exemplo, uma vez, duas vezes
25 ou três vezes ao dia, ou intermitente, por exemplo, uma vez ao dia, duas vezes por semana, uma vez por mês e similares, e pode ser gradual ou contínua, constante ou a uma taxa controlada.

Doses efetivas podem ser extrapoladas a partir de curvas dose-resposta derivadas de sistemas de modelo animal *in vitro* ou animal. Por exemplo, uma dose efetiva mg/kg para seres humanos pode ser obtida com base em dados gerados de estudos de camundongos ou ratos, para uma aproximação inicial a dosagem efetiva mg/kg em camundongos ou ratos é dividida em doze ou seis, respectivamente.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):

10 Fórmula I



e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos ditos compostos; em que

--- representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$, em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

a) um halogênio;

b) um carbonila;

20 c) um arila;

d) R_a , em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um saturado ou insaturado, alquila C_1-C_8 reto ou ramificado substituído com um ou mais heteroátomos

selecionados do grupo que consiste em N, O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, OC(O)OR, C(O)OR; OC(O)R e OC(O)N(R')₂, em que R é

selecionado do grupo que consiste em um

5 hidrogênio, um alquila C₁-C₆ reto, ramificado ou

cíclico, saturado ou insaturado,, alquila C₁-C₆-

OR', alquila C₁-C₆-(OR')₂, alquila C₁-C₆-C(O)OR',

e alquila C₁-C₆-C(O)N(R')₂, e em que R' é em cada

ocorrência independentemente selecionado do grupo

10 que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₆

reto, ramificado ou cíclico, saturado ou

insaturado;

f) um oxima; e

g) N(R')₂, em que R' é em cada ocorrência da forma

15 previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

c) um hidrogênio;

d) R_a ou em que R_a e R_c são da forma previamente

20 definida; e

c) OR''Z, em que R'' é selecionado do grupo que

consiste em uma ligação direta, C(O), Re e C(O)Re

em que Re é um reto ou ramificado, saturado ou

insaturado C₁-C₈ alquila, e Z é selecionado do

25 grupo que consiste em ON₂, um halogênio,

P(O)(OR')₂, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')₂, em que

R' é da forma previamente definida, e um anel

heterocíclico saturado ou insaturado de até 6

átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O-e S;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em:

- a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C(O)OR''', C(O)R''', CN e NO₂, em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₁₂ saturado ou insaturado, reto, ramificado ou cíclico;
- b) um alquila C₂-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;
- c) um alquila C₁-C₁₂ reto ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e
- d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um alquila C₁-C₆ reto ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila; e

R₄ é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO₂ e NH₂; e q é um número inteiro de 0 a 2;

- com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; (b) quando n for 1, R₁ não seja um fenila na posição C2; (c) quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila; e (d) quando n for 2, R₁ é metila e hidroxila em C3 e isopropenila em C6, então R₂ é outro sem

ser OH, OCH₃ e OC(O)CH₃.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) nela definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro
5 de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH₂, R,
10 C(O)OR, e OR; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OR, OR''Z, OC(O)R_b, OR_b e OC(O)R; R₃ é selecionado do grupo que consiste em um alquila C1-C12 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou por um arila,
15 C(O)R''' e C(O)OR'''; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂, em que R, R'', R''', R_b, anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto de fórmula (T) nela definido,
20 em que:

n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃, R₂ é OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetbipentila e
25 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A, é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo

que consiste em hidrogênio, carbonila, isopropilideno, oxima, iodo, OH e CH₃, R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH₃, OCH₂C(O)OH, OCH₂SCH₃, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)CH₃, OC(O)(CH₂)₂NHCH₃, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)₃ONO₂, R₃ é selecionado do grupo que consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂;

n é 3, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla é entre C3 e C4, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, iodo, NH₂, OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OH, CH₂OH, CH₂C(O)OCH₃, oxima, e carbonila, R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂C(O)OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH₂-tetrazol, OP(O)(OH)₂, O(CH₂)₃C(O)OH, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, e OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, e R₃ é selecionado do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) em que:

n é 1, anel A é saturado, Rx é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, CH₃ na posição C2, e CH₃ nas posições C2 e C3, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

é 1, anel A é saturado, R₁ é CH₃ na posição C2, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetilpentila; n é 1, anel A é saturado, R₁ é CH₃ na posição C2 e C3, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, carbonila, iodo ou oxima na posição C3, gem-dimetila na posição C4, CH_3 na posição C2 e isopropilideno na posição C5, carbonila na posição C3 e
 5 gem-etila na posição C4 e tanto OH na posição C3 quanto gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, carbonila ou oxima na posição C3
 10 com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C4, iodo na posição C3, e gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-
 15 dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C4, R_2 é $OCH_2C(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é
 20 selecionado do grupo que consiste em 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $C(O)CH_3$ e $C(O)OCH_3$;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, R_2 é $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)CH_3$, $OC(O)$ -piperidina, OCH_2 -tetrazol,
 25 $OP(O)(OH)_2$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, $OC(O)(CH_2)_3Br$ e $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é carbonila ou oxima na posição C3 com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C4, R_2 é

OCH_2SCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é OC(O)CH=CHC(O)OH ou $\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

5 n é 2, anel A é saturado, R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH , e R_3 é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila;

n é 2, anel A é saturado, R_1 é OH na posição C3, R_2 é $\text{OC(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{O(CH}_2)_2\text{OCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

10 n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila e R_4 é NO_2 tanto na posição orto ou para, quanto tanto na posição orto e para de R_2 ;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH ou OC(O)CHCHC(O)OH , e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

15 n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é um carbonila na posição C3 e gem-dimetila na posição C6, R_2 é OH ou OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;

20 n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é um carbonila na posição C3 e gem-dimetila na posição C5, R_2 é OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2, R_1 é um gem-dimetila na posição C4, R_2 é OR, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

25 n é 3, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, um carbonila na posição C3, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila

ou 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é carbonila na posição C3 ou hidroxila em ambas as posições C3 e C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

5 n é 3, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é . OCH_2CH_2 -morfolina, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é $OCH_2C(O)OH$ ou $OC(O)CHCHC(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

10 n é 3, anel A é saturado, R_1 é OH na posição C3, R_2 é selecionado do grupo que consiste em $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$ -morfolina e OCH_2 tetrazol, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é iodo ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$ na posição C3, R_2 é $OC(O)CH=CHC(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

15 n é 3, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio ou OH na posição C3, R_2 é OH, e R_3 é pentila; n é 3, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em oxima, iodo, ou NH_2 na posição C3, $C(O)OCH_3$, CH_2OH , $CH_2C(O)OCH_3$ ou $C(O)OH$ na posição C7, e tanto OH na posição C3 quanto $C(O)OH$ na posição C7, R_2
20 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é NH_2 na posição C3, R_2 é H, e R_3 é 1,1-dimetileptila; n é 3, anel A é insaturado entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

n é 3, anel A é saturado, R_1 é OH na posição C3, R_2 é OH, R_3 é
25 1,1-dimetileptila e R_4 é NO_2 tanto na posição orto quanto para de R_2 .

Exemplos do composto da fórmula (I) incluem, mas sem limitações:

- a) 6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;
- b) 6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;
- 5 c) 6-(1,1-dimetileptil)-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;
- d) 6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;
- e) éster do ácido mono-[6-(1,1-dimetil-heptil)-1,8a-etil-10 2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-il] éster but-2-enedióico;
- f) 3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- g) 3-(1,1-dimetileptil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-15 dibenzofuran-1-ol;
- h) 3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;
- i) 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- 20 j) 3(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- k) 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,8,9,9a-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;
- l) 3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-25 -1,6-diol;
- m) 3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- n) 3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1,6-diol;

o) 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

p) ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
5 dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

q) 3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofurano-1-ilóxi]-propano-1,2-diol;

r) 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

10 t) 3-(2-metil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

t) 4-(2-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]etil)-morfolina;

u) éster mono-[3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,6,7,8,9,9a-
15 hexaidro dibenzofuran-1-il] do ácido but-2-enedióico;

v) éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ila do ácido acético;

w) éster mono-[3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-il] do ácido dietil fosfórico;

20 x) éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-il] do ácido fosfórico;

y) 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

z) ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
25 dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

aa) 3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5a-metil-5a,6,7,8,9,9a hexaidrodibenzofuran-1-ol;

ab) 1-(1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-il)-

etanona;

ac) éster 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-carboxílico do ácido metílico;

ad) 5-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-idroximetil]-1H-tetrazol;

ae) éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran do ácido piperidin-3-carboxílico;

af) éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ila do ácido 4-bromobutírico;

10 ag) éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ila do ácido 4-nitrooxi-butírico;

ad) 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

ae) 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofurano 4-ona;

af) 7-(1,1-dirnetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

ag) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

20 ah) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

ai) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

aj) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

ak) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

al) 7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-

- 2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;
- am) 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;
- an) 7-(1,1-dimetilpentil)-3,3 -dimetil-9-metilsulfanilmetóxi
- 5 -2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;
- ao) ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;
- ap) éster mono[3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-il] do ácido but-2-enedióico;
- 10 aq) 7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- ar) éster 3-(1,1-dimetil-heptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ila do ácido 3-metilamino-propiónico;
- 15 as) éster mono-[7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-il] do ácido but-2-enedióico;
- at) 3-(1,1-dimetilpentil)-2,4-dinitro-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- 20 au) 3 -(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5 a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1=ol;
- av) 3-(1,1-dimetilpentil)-4-nitro-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- aw) 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
- 25 benzo[α]azulen-4-ol;
- ax) 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;
- ay) 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-

- benzo[α]azulen-4-ol;
- az) 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;
- ba) 21(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-
5 10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;
- bb) 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;
- bc) 4-{2-[2(1,1-dimetileptila)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-etil} -morfolina;
- 10 bd) ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;
- be) éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a hexaidro-4bH-10-oxa -benzo[α]azulen-4-il] do ácido but-2-enedióico;
- bf) ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-
15 hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α] azulén-4-ilóxi]-acético;
- bk) 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;
- bl) 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,8,9-triol;
- 20 bm) éster mono-[9-(3-carbóxi-acrilóiloxi)-2-(1,1-diretilheptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-il] do ácido but-2-enedióico;
- bn) éster mono-[2-(1,1-dimetil-heptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-il] do ácido
25 fosfórico;
- bo) 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;
- bp) 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen

-4,9-diol;

bq) ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α] azulen-4-ilóxi]-butírico;

br) 2-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulen-4-ilóxi]-N,N-dietil-acetamida;

bs) 2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

bt) 2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-9-ol;

10 bu) éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH - 10 - oxa - benzo[α] azulen - 5 - carboxílico;

bv) ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4,9-diidroxi-5,6,7, 8, 9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-5- carboxílico;

15 bw) 2-(1,1-dimetileptil)-5-hidroximetil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-4-ol;

bx) éster metílico do ácido [2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen - 5 - il] - acético;

20 by) 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7;8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona oxima;

bz) 2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

ca) éster 2-(1,1-dimetil-heptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4- ila do ácido [2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-acético;

25 cb) éster do ácido but-2-enedióico mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo

[α]azulen-4-il];

cc) ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9^a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α] azulén-5- carboxílico;

cd) 9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
5 10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

ce) 9-Amino-2-(1,1-dimetil-heptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-desóxi-benzo[α] azulén-4-ol;

cf) 2-(1,1-etileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

10 cg) 2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5, 6,7, 8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén- 4,9-diol;

ch) 3-(1,1 -detifenil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1 -ol;

ci) éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-il] do ácido but-2-enedióico;

15 cj) 3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofurano-1-ol;

ck) 7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

cl) 7-(1,1-dimetileptila)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-
20 1H-dibenzofuran-4-ona;

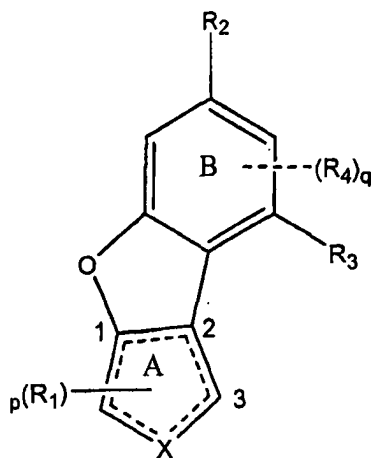
cm) éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9 tetraidro-dibenzofuran-1-il] do ácido but-2-enedióico;

cn) 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona; e

25 co) 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9 tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (II):

Fórmula II



e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos; em que --- representa uma ligação simples ou dupla e em que X, R₁ até R₄ e m, n, p e q são definidos pela fórmula (I) com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; e (b) quando n for 2, e R₁ em C2 é isopropila então R₁ em C5 é outro sem ser metila.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R, R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que R é da maneira previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila e CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto de fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R_1 é selecionado do grupo que consiste em um
 5 carbonila na posição C6 e gem-dimetila na posição C3 ou C4, R_2 é OCH_3 e R_3 é 1,1-dimetileptila.

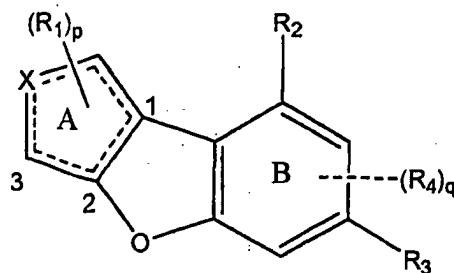
Exemplos do composto da fórmula (II) incluem, mas sem limitações:

- a) 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi- 1,1-dimetil-2,3-diidro-
 10 1H-dibenzofuran-4-ona; e
 b) 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

Os compostos da invenção podem ser usados para a preparação de um medicamento tanto como um ingrediente
 15 ativo, como ele é, quanto na forma de seus sais, ésteres, solvatos e derivados farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreende como um ativo ingrediente uma quantidade efetiva de um
 20 composto da fórmula (I):

Fórmula I



estereoisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos; em que
 ---- representa uma ligação simples ou dupla e em que X, R_1

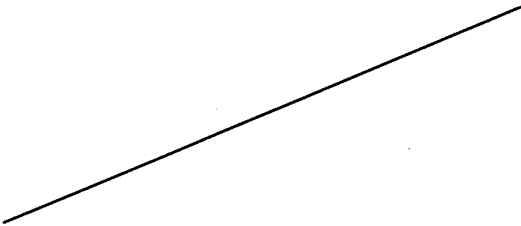
até R_4 e m , n , p e q são definidos pela fórmula (I) com a condição de que (a) A não é um anel fenila; (b) quando n for 1 e R_1 é um fenila na posição C2, então o R_1 opcional na posição C1 é outro sem ser hidroxila; e (c) quando n for 2, R_1 é metila e hidroxila em C3 e isopropenila em C6, então R_2 é outro sem ser OH, OCH_3 e $OC(O)CH_3$.

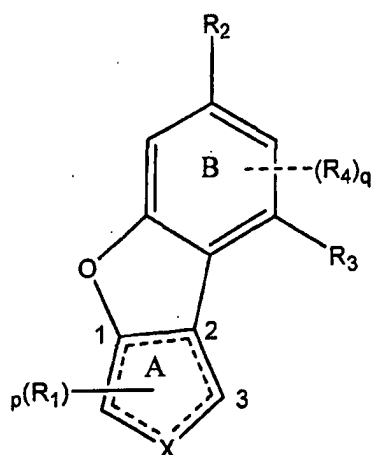
De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I) nela definido, em que os substituintes exemplares X e R_1 até R_4 são da maneira definida pela fórmula (I).

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I) selecionado do grupo que consiste em compostos a) a co) definidos anteriormente.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (II):

Fórmula II





e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos; em que ---- representa uma ligação simples ou dupla e em que X, R₁ até R₄ e m, n, p e q são definidos pela fórmula (II) com a condição de que A não seja um anel fenila.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (II) nela definido, em que os substituintes exemplares X e R₁ até R_a são definidos pela fórmula (II).

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (II) selecionado do grupo que consiste em 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona e 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

Composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir, além dos compostos de fórmula (I) e (H) supra definidos, agentes espessantes, carreadores, tampões,

diluentes, agentes de superfície ativa, conservantes e similares, todos bem conhecidos na tecnologia, necessários para produzir uma formulação fisiologicamente aceitável e estável.

5 Além do mais, a presente invenção fornece um método de tratamento que compreende administrar a um sujeito em necessidade do mesmo uma quantidade profilática e/ou terapeuticamente efetiva dos compostos ou composições farmacêuticas supracitados que os compreende.

10 De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de prevenir, aliviar ou tratar condições médicas tais como as supra descritas, que compreende administrar a um sujeito que necessita deste uma quantidade profilática e/ou terapeuticamente efetiva de um
15 composto de fórmula (I) ou (II) da maneira supra definida, ou uma composição farmacêutica que compreende o dito composto como um ingrediente ativo.

Os princípios da presente invenção ficarão mais completamente entendidos com referência aos exemplos
20 seguintes, que ilustram modalidades preferidas da invenção e que não devem ser interpretados de uma maneira limitante.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são providos em a fim de demonstrar e ilustrar ainda mais certas modalidades e
25 aspectos preferidos da presente invenção, e não devem ser interpretados de modo a limitar o seu escopo.

Por conveniência e para um melhor entendimento, a seção dos Exemplos é dividida em duas subseções: a Seção

Química, que descreve a síntese de compostos da invenção, algumas de suas propriedades e suas formulações; e a Seção Biológicas, que descreve a atividade biológica dos compostos.

5 Na revelação experimental seguinte, as abreviações seguintes aplicam-se: N (normal); M (molar); mM (milimolar); μ M (micromolar); mmol (milimol); kg (quilogramas); g (gramas); mg (miligramas); μ g (microgramas); ng (nanogramas); pg (picogramas); mL (mililitros); μ L (microlitros); min (milímetros); μ m (micrometros); hr/s (hora/s); min (minuto/s); MHz (mega Hertz); IR (infravermelho); NMR (ressonância magnética nuclear); MS (espectroscopia de massa); HPLC (cromatografia líquida de alta pressão); TLC cromatografia de camada

10 fina); ACN (acetonitrila); Cs_2CO_3 (carbonato de cézio); DCC (dicicloexilcarbodiimida); DCM (diclorometano); DMAP (N,N-dimetil-aminopiridina); DMF (dimetil formamida); EA (acetato de etila); Et_2O (éter etílico); IPA (isopropanol); PE (éter de petróleo); TEA (triethylamina); THF

15 (tetraidrofurano); p-TsOH (ácido p-tolueno sulfônico); anh. (anidro); eq. (equivalente); sat. (saturado); ppm (partes por milhão); $^{\circ}\text{C}$ (graus Centígrados); RH (umidade relativa); RT (temperatura ambiente); i.m. (intramuscularmente); i.p. (intraperitonealmente); i.v. (intravenosamente); p.o. (por

20 os); s.c. (subcutaneamente); AUC (área sob a curva); SD (desvio padrão); SEM (erro padrão da média); NA (não disponível ou não testado); NB (sem ligação).

SEÇÃO QUÍMICA

Nos exemplos sintéticos, a menos que de outra forma notado, a reação funcionou como a seguir. Após o término da reação, monitorada por TLC (20 % de EA em PE), a mistura foi lavada duas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e então uma vez com salmoura. A fase orgânica foi separada, seca e evaporada, e o produto bruto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com 20 % de acetato de etila em éter de petróleo como o eluente. O nível de pureza foi adicionalmente confirmado usando HPLC. Todos compostos foram caracterizados por espectroscopia de massa (MS) e ressonâncias foram atribuídas para ressonância magnética nuclear (NMR) de 300 ou 600 MHz, da maneira apropriada. Os espectros MS e NMR foram consistentes com a estrutura atribuída.

Nos exemplos seguintes, vários resorcinóis 5-substituídos foram usados para a preparação dos compostos inéditos da invenção. Embora os exemplos seguintes revelem reagentes resorcinólicos específicos, fica claro que uma diversidade de frações resorcinol poderia ser usada nos mesmos procedimentos, ou em procedimentos sintéticos alternativos conhecidos pelos versados na tecnologia de química medicinal. Métodos para a síntese de tais derivados de resorcinol são conhecidos e foram previamente revelados. Por exemplo, a síntese de 5-(1',1'-dimetileptil)-resorcinol está detalhada no pedido de patente internacional WO 2004/050011, aqui incorporado pela referência na sua íntegra, ao passo que a preparação de derivados resorcinol

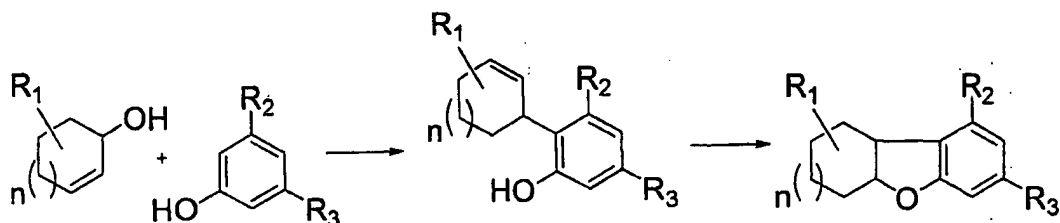
adicionais é descrito no pedido de patente internacional WO 03/063758, aqui incorporado na sua íntegra pela referência. Existem métodos sintéticos alternativos para a preparação dos ditos compostos.

5 Na presente especificação e reivindicações seguintes, compostos da invenção podem ser referidos por uma combinação de letras maiúsculas e números, em vez de pelos seus nomes químicos completos, que foram determinados usando Cheraw Ultra® 7.0.1 (CambridgeSoft Corporation). Os
10 prefixos C5S, C6S e C7S correspondendo a n é 0, 1 e 2 nos esquemas seguintes e n é 1, 2 e 3 em fórmula (I) e (II), indicam que o anel fundido na fração benzofurano é saturado entre C1 e C2 e é tanto ciclopentila (C5), cicloexila (C6) ou cicloeptila (C7). A adição da letra N nos ditos prefixos
15 indica que o anel B da fração benzofurano é adicionalmente substituída além de R_2 e R_3 , especificado na fórmula (I) e (II). Compostos com prefixo C6M compreendem um anel A de 6 membros com uma ligação dupla entre C1 e C2.

EXEMPLO 1

20 Método A: Acoplamento e Ciclização

ESQUEMA 2



Síntese do composto C6S-1: 3-(1,1-dimetileptil)-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol.

A síntese do composto C6S-1 é da maneira

representada no Esquema 2 quando R_1 é 1, R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxila, e R_3 é 1,1-dimetileptila.

A mistura de 5-(1,1-dimetileptil)-resorcinol (1,174,2 mg, 4,97 mmol), 2-cicloexen-1-ol (690 mg, 7,03 mmol) e ácido metanossulfônico (110 mg, 0,79 mmol) em 100 mL de diclorometano (DCM) foi agitada por 4 horas a RT. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após o término da reação, a mistura foi lavada duas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e em seguida uma vez com salmoura. Após a separação da fase e evaporação da fase orgânica, o produto bruto foi isolado e purificado por coluna de cromatografia em sílica-gel com EA 20 % em PE como o eluente. O 2-(2-cicloexenil)-5-(1,1-dimetileptil)-resorcinol purificado foi obtido com um rendimento de 81 %.

A mistura compreende o 2-(2-cicloexenil)-5-(1,1-dimetileptil)-resorcinol previamente obtido e 0,1 mL de éterato de trifluoreto de boro em 50 mL de DCM seco foi agitado por cerca de 12 horas a RT. A reação deu-se da maneira supradescrita. O composto C6S-1 foi disponibilizado com um rendimento de 83 %.

Usando este método, os cicloalquenóis ciclopent-2-enol, cicloex-2-enol, cicloept-2-enol, 4,4-dimetil-cicloex-2-enol, éster metílico do ácido 2-hidróxi-cicloept-3-enocarboxílico, éster metílico do ácido acético (2-hidróxi-cicloept-3-enil), 2-metil-2-ciclopenten-ol, 2,3-dimetil-ciclopent-2-en-1-ol e (-)-carveol podem ser acoplados com qualquer dos seguintes resorcinóis: 3-(1', 1'-dimetileptil)-benzeno-1,5-diol, 3-(1', 1'-pentil)-benzeno-1,5

-diol, 3-(1',1'-dimetilpentil)-benzeno-1,5-diol, 5-(2-metil-[1,3]ditiolan-2-il)-benzeno-1,3, diol, 5-(2-fenetil-[1,3]ditiolan 2-il)-benzeno-1,3-diol e éster metílico do ácido 3,5-diidróxi-benzóico. Os cicloalquenóis usados neste
 5 procedimento foram obtidos por redução com LiAlH_4 dos cetonas α,β insaturados correspondentes de acordo com métodos conhecidos na tecnologia. Os compostos listados a seguir foram portanto preparados de um modo similar.

C5S-1 6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a tetraidro-
 10 1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol

C5S-3 6-(1,1-dimetileptil)-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol

C6S-3 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol

15 C6S-6 3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol

C6S-12 3-(1,1-dimetilpentil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol

C6S-17 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
 20 hexaidro-dibenzofuran-1-ol

éster metílico do ácido C6S-21 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-carboxílico

C6S-38 7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro- dibenzofuran-1-ol

25 C7S-1 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol

C7S-3 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol

C7S-14 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol

Éster metílico do ácido C7S-20 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico

Éster metílico do ácido C7S-23/4 [2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-il]-acético.

De acordo com um método similar onde não existe etapa intermediária mostrada no Esquema 2, os compostos seguintes foram obtidos diretamente.

C5S-2 6-(1,1-dimetileptil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol

C5S-4 6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol

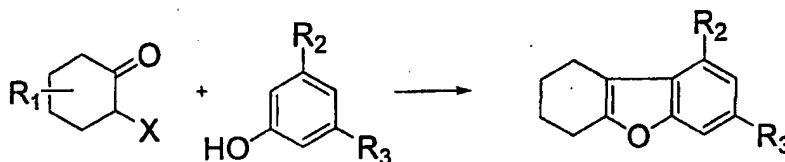
C6S-19 3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol

EXEMPLO 2

Método B: Alquilação e Ciclização

a) Primeiro procedimento

ESQUEMA 3



Síntese do composto C6M-1: 3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9 tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

Composto C6M-1 foi preparado da forma representada

no Esquema 3, quando R_1 é hidrogênio, X é cloro, R_2 é hidroxila e R_3 é 1,1-dimetileptila.

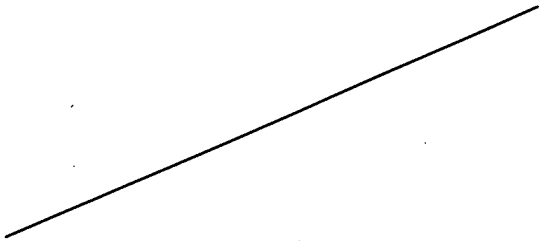
Em um frasco de base redonda de 500 mL 2-clorocicloexanona (3,5 g, 26 mmol), 5-(1,1-dimetileptil)-
 5 resorcinol (6,2 g, 26 mmol), carbonato de potássio anidro
 (3,5 g, 25 20 mmol) em 150 mL de acetona seca foram
 adicionados. A mistura da reação foi refluxada por 10 horas.
 O progresso da reação foi monitorado por TLC (10 % de EA em
 PE). Após o término da reação, a mistura foi evaporada até
 10 a secura e 100 mL de acetato de etila foram adicionados,
 seguido por 50 mL de HCl 10 %. Após a separação da fase e
 remoção do solvente orgânico, o produto bruto foi isolado e
 purificado em duas etapas, primeiro por cromatografia de
 coluna 25 (10 % de EA em PE) e em seguida por cromatografia
 15 biotage. A purificação disponibilizou 320 mg do composto
 C6M-1 puro.

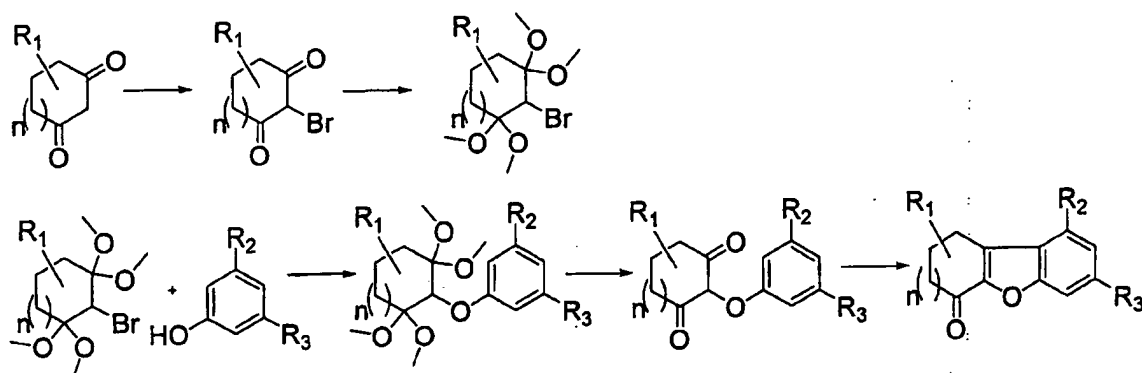
Usando este método com um resorcinol diferente, o
 composto seguinte foi preparado e, após liofilização, 143
 mg do composto C6M-3 foram obtidos na forma de um pó
 20 amarelo.

C6M-3 3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzo-
 furan-1-ol

b) Segundo Procedimento

ESQUEMA 4





Síntese de Compostos C6M-4 e C6M-5: 7-(1,1-

dimetileptil) - 9 - metóxi - 1,1 - dimetil - 2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona e 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona, respectivamente.

5 Os compostos C6M-4 e C6M-5 foram preparados como representados no Esquema 4 em que o anel cicloexadiona é substituído com gem-metila, R_2 é metóxi e R_3 é 1,1-dimetileptila.

2-bromo-4,4-dimetil-1,3-cicloexadiona (1). A uma
 10 suspensão agitada resfriada de 4,4-etil-1,3-cicloexadiona (2 g, 14,3 mmol) em 75 mL de éter dietílico a -10°C foi adicionado bromo (732 μL , 14,3 mmol) lentamente por meio de uma seringa. Após a adição completa, a solução foi agitada por mais 30 minutos, mediante o que ela foi finalizada pela
 15 adição de água. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada repetidamente com água e uma solução saturada de bicarbonato de sódio 1/2. As camadas aquosas foram combinadas e extraídas adicionalmente com éter diversas vezes. As frações orgânicas combinadas foram secas
 20 sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4 anh). Filtração seguida por remoção do solvente sob baixa pressão disponibilizou 2,5 gramas de um sólido amarelo claro (1), que foi usado na

etapa seguinte sem purificação adicional.

3-bromo-2,2,4,4-tetrametóxi-1,1-dimetil cicloexano
(2). A uma solução agitada do composto 1 (1,5 g, 6,8 mmol)
em metanol absoluto foram adicionados trimetil ortoformato
5 (5 mL, 64 mmol) e uma quantidade catalítica de p-TsOH. A
reação foi aquecida a refluxo e agitada naturalmente por
toda a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. No dia
seguinte, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o
consumo de todo o material de partida foi confirmado por
10 TLC (eluente: EA). O solvente foi removido sob baixa
pressão e o resíduo amarelo oleoso foi ré-dissolvido em
acetato de etila. O solução orgânica foi repetidamente
lavada com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado 1/2, e
finalmente salmoura. A fração orgânica foi seca (Na₂SO₄
15 anh.), decantada e o solvente removido no rotoevaporador,
disponibilizando 1,6 grama do composto (2) na forma de um
sólido amarelo.

1-(2,2,6,6-tetrametóxi-3,3-dimetil)-cicloexil-3'-
metóxi-4'-(1",1"-dimetileptil)-fenil éter (3). A uma solução
20 agitada de 1,1-dimetil-1-(3'-hidróxi-5'-metóxi)-fenil hexano
(500 mg, 2 mmol) em 10 mL de acetonitrila (ACN) foi
adicionado Cs₂CO₃ (1,5 g, 3 mmol). A solução agitada foi
aquecida a 75 °C por 0,5 hora sob uma atmosfera de N₂, em
cujo ponto 2 (680 mg, 2,2 mmol) foi adicionado. Após ser
25 agitado a 75 °C por mais uma hora, 30 mL de DMF foram
adicionados e a temperatura da reação foi elevada até 150 °C
por mais 10 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente,
a maior parte do solvente foi removida em um rotoevaporador.

O resíduo oleoso foi ré-dissolvido em acetato de etila e lavado repetidamente com água e HCl diluído. A fração orgânica foi seca (Na_2SO_4 anh.), decantada e o solvente removido com um rotoevaporador. O material bruto foi
5 purificado com cromatografia de coluna para disponibilizar 820 mg do produto desejado (3).

2[- 3 - (1,1 - dimetileptil)-5-metóxi-fenóxi-4,4-dimetil-cicloexano-1,3-diona (4). Uma solução de 3 (780 mg, 1,6 mmol) com 3 equivalentes de p-TsOH em acetona foi
10 agitada a RT durante um período de 24 a 48 horas. A reação foi monitorada por TLC com relação ao desaparecimento do material de partida. Após o consumo completo do composto 3, a acetona foi removida por meio de roto-evaporação e o resíduo dissolvido em éter etílico. O éter foi lavado com
15 água e bicarbonato de sódio saturado seguido por secagem sobre sulfato de sódio. Purificação do produto final foi obtido por cromatografia de coluna (eluente: 80:20 PE:EA -> 70:30 PE:EA) disponibilizando 400 mg de 4.

C6M-4 e C6M-5. Em 4 mL de ácido polifosfórico, foi
20 agitado o composto 4 (235 mg, 0,68 mmol) a 95 °C por 4 horas sob uma atmosfera de N_2 . A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com éter dietílico. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas repetidamente com água. A camada orgânica foi seca sobre
25 sulfato de sódio, decantada para remover sólidos, e o solvente removido sob baixa pressão. O material bruto continha uma distribuição de aproximadamente 50/50 dos dois regioisômeros. Os dois regioisômeros foram separados com

cromatografia de coluna (eluente: 95:05 PE:EA - 90:10 PE:EA - 80: PE:EA) para disponibilizar o composto linear de fórmula (I) C6M-4 como a primeira fração, seguido pelo composto angular da fórmula (II) C6M-5 com um rendimento total de 41 %.

Usando este método com um cicloexadiona diferente, 2-bromo-5,5-dimetil-1,3-cicloexadiona, os compostos seguintes foram preparados com rendimento total de 40 %, onde C6M-6 é o regioisômero reto da fórmula (I) e C6M-7 é o regioisômero angular de fórmula (II).

C6M-6 7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona

C6M-7 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona

c) Terceiro Procedimento

Síntese do composto C6M-9: 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

O composto C6M-9 foi preparado por substituição do metoxil de C6M-4, preparado da maneira supradescrita, por um hidroxila.

A uma solução agitada de C6M-4 (60 mg, 0,28 mmol) em 5 mL de seco CH_2Cl_2 resfriado a 0 °C foi adicionado BBR_3 (162 mg, 1,11 mmol) lentamente por meio de uma seringa. A solução da reação foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e foi agitada a RT por um período de mais 16 horas. A reação foi finalizada pela adição cuidadosa de água destilada seguido por uma pequena quantidade de solução de bicarbonato de sódio saturado. A reação

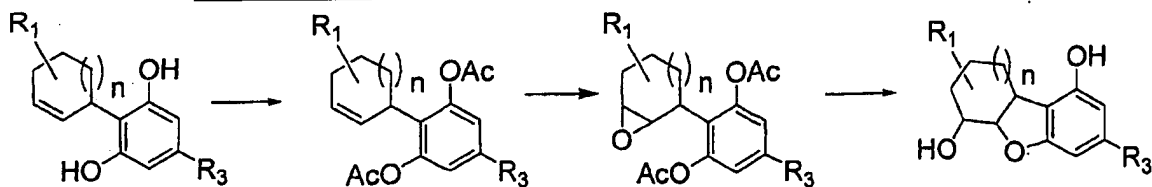
finalizada foi agitada até sua cor clarear para amarelo, mediante o que a camada orgânica foi separada do aquoso. A camada aquosa foi extraída diversas vezes com cloreto de metileno, e as frações do cloreto metileno combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fração orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido por meio rotoevaporador para disponibilizar o produto bruto. Purificação com cromatografia de coluna (10 % de EA em PE) disponibilizou 45 mg do composto C6M-9 puro na forma de um sólido branco gelo.

EXEMPLO 3

Método C: Oxidação e Ciclização

a) Primeiro procedimento

ESQUEMA 5



Síntese do Composto C6S-5: 3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1,6-diol.

A síntese do composto C6S-5 é da maneira representada no Esquema 5 quando n for 1, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetileptila.

A uma mistura de 2-(cicloex-2-enil)-5-x(1,1-dimetileptil)-benzeno-1,3-diol (945 mg, 2,99 mmol) e etildiisopropilamina em 50 mL de DCM (1,012 mg, 7,84 mmol), anidrido acético (765 mg, 7,5 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada por 12 horas a RT. Após o término da reação, o solvente orgânico foi evaporado

sob vácuo e o produto bruto purificado por cromatografia de coluna. O éster 3-acetóxi-2-cicloex-2-enil-5-(1,1-dimetileptil)-fenílico do ácido acético purificado foi obtido com um rendimento de 74%.

5 A uma mistura compreendendo o previamente obtido éster do ácido acético 3-acetóxi-2-cicloex-2-enil-5-(1, 1-dimetileptil)-fenila em 20 mL de clorofórmio, ácido m-cloroperbenzóico, (900 mg 3,66 mmol) em 30 mL de clorofórmio foi adicionado e a mistura resultante foi
10 refluxada por cerca de uma hora e agitada por 3 horas a RT. A mistura da reação foi lavada, e o produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna. O éster 3-acetóxi-5-(1,1-dimetileptil)-2-(7-oxa-biciclo [4,1,0]hept-2-il)-fenílico do ácido acético purificado foi obtido com um
15 rendimento de 59 %.

Uma mistura compreendendo o éster 3-acetóxi-5-(1,1-dimetil-heptil) - 2 - (7-oxa-biciclo[4,1,0]hept-2-il)-fenílico) do ácido acético previamente obtido e hidrogeno carbonato de sódio (250 mg, 2,97 mmol) em 30 mL de metanol
20 e 5 mL de água foi refluxada por 3 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura da reação foi extraída duas vezes com acetato de etila e lavada uma vez com salmoura. Após a separação, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, o solvente foi evaporado e o óleo
25 bruto foi purificado por cromatografia de coluna. Composto C6S-5 foi disponibilizado com um rendimento de 87 %.

De acordo com um método similar, usando material de partida diferente, os compostos seguintes foram obtidos.

C6S-7 3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol

C6S-8 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol

5 C6S-11 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol

C7S-2 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol

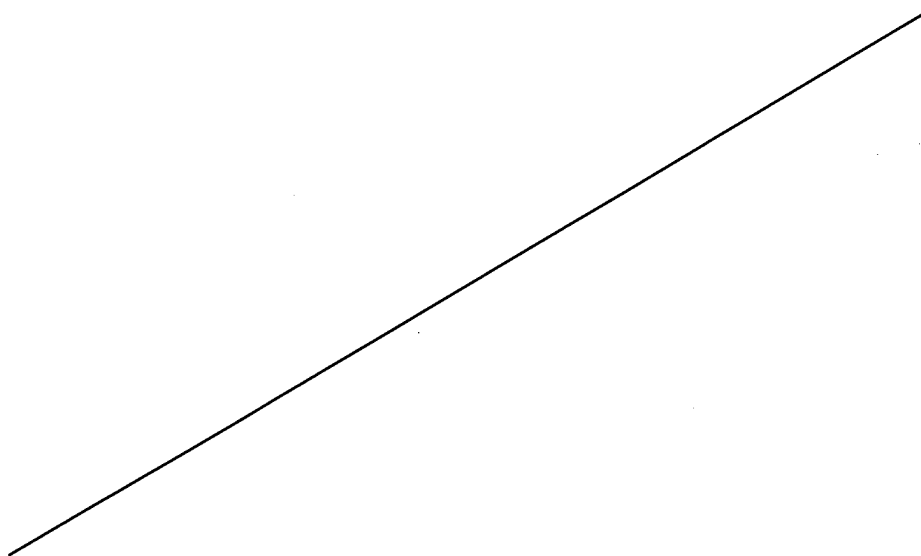
C7S-4 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro -4bH-10-

10 oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol

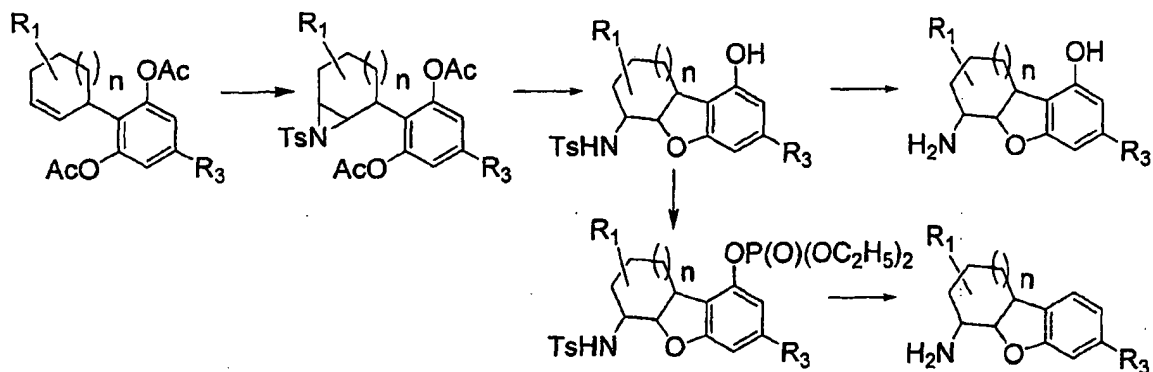
C7S-15 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol

C7S-21 ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4, 9-diidróxi-5,6,7, 8, 9, 9a-hexaidro-4bHf 10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico

15 b) Segundo Procedimento



ESQUEMA 6



Síntese de Compostos C7S-32 e C7S-33: 9-Amino-2-(1,1-dimetileptil) - 5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol e 9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-desóxi-benzo[α]azulen-4-ol, respectivamente.

A síntese de compostos C7S-32 e C7S-33 são como representados no Esquema 6, quando n for 1, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetileptila e a etapa sintética final de C7S-32 é mostrada na linha superior, ao passo que as etapas sintéticas finais de C7S-33 são representadas na parte inferior do esquema.

Na mistura de 3,5-diacetóxi-2-(ciclohept-2-enil)-5-(1,1-dimetileptil) benzeno (1) (1.021 mg, 2,48 mmol) em 50 mL de acetonitrila cloramina-T (1.021 mg, 3,63 mmol) e tribrometo de benziltriethylamônio (480 mg, 1,23 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada por 48 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC. O sólido branco foi filtrado, solvente orgânico foi evaporado sob baixa pressão e o produto bruto purificado por cromatografia de coluna (30 % de EA em PE). Rendimento de

(2) 85 %.

À mistura de (2) em 20 mL de hidróxido de sódio em metanol (400 mg, 1,0 mmol) em 3 mL de água foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a
5 RT. Éter dietílico foi adicionado e a mistura da reação foi lavada duas vezes com solução de HCl 1N e em seguida com salmoura. Após a separação da fase e evaporação da fase orgânica, o produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna (30 % de EA em PE). Rendimento de

10 (3) 69 %.

A solução de (3) em 50 mL de THF foi resfriada com acetona seca fria ($\cong 70$ °C) amônio foi condensado durante 2 horas. Lítio metálico foi adicionado gota-a-gota até desaparecer a cor azul. A mistura foi agitada em baixa
15 temperatura por 2 horas e foi então aquecida a RT. Solução de cloreto de amônio foi adicionada e a mistura foi extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio, solvente foi evaporado e óleo bruto foi purificado por cromatografia de
20 coluna (30 % de THF em PE). O composto C7S-32 foi obtido com um rendimento de 69 %.

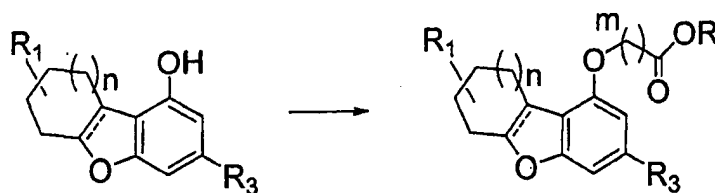
O composto C7S-33 foi preparado similarmente ao composto (3) que reagiu adicionalmente como a seguir. À solução de potássio t-butóxido (224 mg, 2,0 mmol) em 30 mL de
25 THF, o composto (3) (498 mg, 1 mmol) em 20 mL de THF foi adicionado gota-a-gota e, após 30 minutos, dietilclorofosfato (190 mg, 1,1 mmol). A mistura resultante foi agitada por toda a noite. Água e em seguida éter

dietílico foram adicionados e a mistura da reação foi lavada duas vezes com solução de HCl 1 N e em seguida com salmoura. Após a separação da fase e evaporação da fase orgânica, o produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna com 30 % de acetato de etila em éter de petróleo como eluente. Rendimento de (4) 82 %. O composto (4) foi adicionalmente desprotegido com Lítio metálico em amônio líquido a $\cong 70^\circ\text{C}$, da forma previamente descrita. O composto C7S-33 foi obtido com um rendimento de 69 %.

10

EXEMPLO 4Método D: Alquilação de Hidroxila Fenólica

Enquanto os métodos descritos nos Exemplos 1 a 3 dizem respeito à preparação de derivados de benzofurano, os procedimentos seguintes de um modo geral dizem respeito a várias modificações químicas que foram realizadas em tais compostos.

a) Primeiro ProcedimentoESQUEMA 7

Síntese do Composto C6S-9: Ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a hexaidrodibenzofuran-1-ilóxi]-acético.

A síntese do composto C6S-9 é com base na esterificação do composto C6S-3, que foi preparado como descrito no Exemplo 1. C6S-9 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 7, quando n é 1,

existe uma ligação única entre C1 e C2, m é 1, R₁ e R são átomos de hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentilã.

O composto C6S-3 (0,04 g, 0,138 mmol) foi dissolvido em 10 mL de ACN contendo Cs₂CO₃ sólido (0,1 g, 0,31 mmol), e refluxado durante agitação por 2 horas. Bromoacetato de etila (0,25 mL, 1,49 mmol) foi então adicionado gota-a-gota à mistura da reação que foi então agitada a refluxo por 3 horas sob atmosfera de N₂. Acetato de etila (30 mL) foi adicionado à mistura, que foi lavada duas vezes com salmoura e uma vez com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anh.), filtrada e evaporada sob baixa pressão para disponibilizar 97 mg de éster etílico do ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético bruto. O material bruto obtido na etapa anterior foi dissolvido em 15 mL de metanol. Água (5 mL) e K₂CO₃ (0,5 g) foram então adicionados. A mistura da reação foi agitada por 24 horas a RT. HCl (1 N) foi adicionado até a turbidez. Após a extração com EA (x 2), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (x 2). O solvente foi evaporado após secagem sobre Na₂SO₄, rendendo 41 mg de C6S-9 puro.

De acordo com um método similar, usando materiais de partida diferentes, os compostos seguintes foram obtidos.

25 C6S-18 ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético

C6S-36 ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran -1-ilóxi]-acético

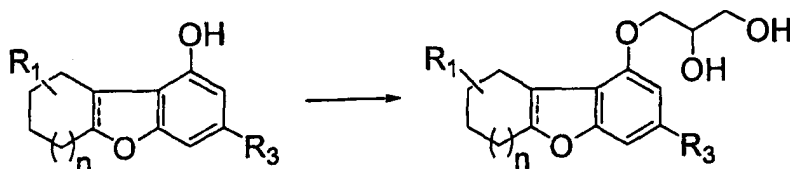
C7S-8 ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[um]azulen-4-ilóxi]-acético

C7S-10 ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxabenz[α]azulen-4-ilóxi]-acético

5 C7S-16 ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxabenz[α]azulen-4-ilóxi]-butírico

b) Segundo Procedimento

ESQUEMA 8



10 Síntese do Composto C6S-10: 3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1-ilóxi]-propano-1,2-diol.

A síntese do composto C6S-10 é com base na esterificação do composto C6S-3, que foi preparado como descrito no Exemplo 1. C6S-10 foi preparado representado de um modo geral no Esquema 8, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentila.

A mistura do composto C6S-3 (306 mg, 1,06 mmol), glicidol (355 mg, 4,79 mmol) e TEA (130 mg, 1,28 mmol) em 30 mL de THF foi refluxada por 2 dias a RT. O progresso da reação foi monitorado por TLC (35 % de EA em PE). Após o término, a mistura da reação foi filtrada e solvente foi evaporado em vácuo. Óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (30 % de EA em PE). O composto C6S-

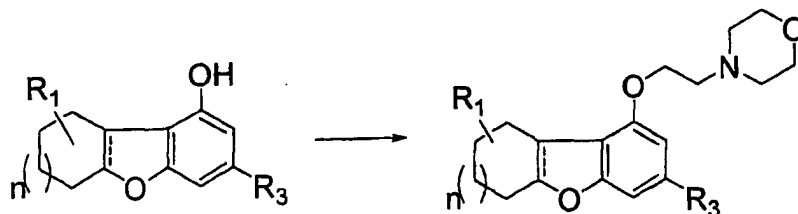
20

25

10 foi obtido com um rendimento de 62 %.

c) Terceiro Procedimento

ESQUEMA 9



Síntese do Composto C7S-7: 4-{2-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10 - oxa - benzo[α] azulen-4-ilóxi]-etil} -morfolina.

A síntese do composto C7S-7 é com base na esterificação do composto C7S-1, que foi preparado como descrito no Exemplo 1. C7S-7 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 9, quando n é 2, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetileptila.

C7S-1 foi dissolvido em ACN contendo Cs₂CO₃ sólido, e refluxado durante agitação por 2 horas. Cloridrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina foi então adicionado em uma porção à mistura da reação que foi agitada a refluxo por mais 3 horas sob uma atmosfera de N₂. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Acetato de etila (30 mL) foi adicionado à mistura, que foi lavado três vezes com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anh.), filtrada em um leito de sílica (eluente: EtOAc) e evaporada sob baixa pressão para disponibilizar 155 mg de C7S-7 claro que foi usado sem purificação adicional.

De acordo com um método similar, usando

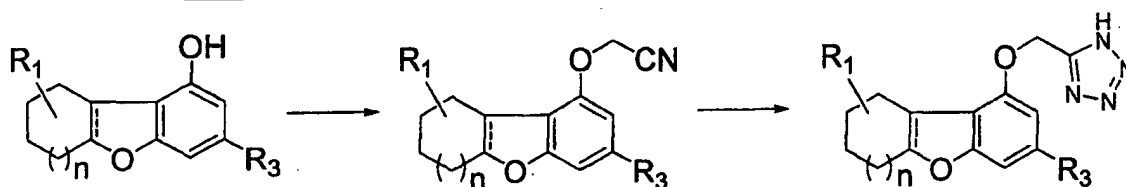
diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos.

C6S-13 4-{2-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-etil}-morfolina

5 C7S-18 2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol

d) Quarto Procedimento

ESQUEMA 10



Síntese do Composto C6S-22: 5-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9^a - hexaidrodibenzofuran - 1 - iloximetil]-1 H-etrazol

10

C6S-22 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 10, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentila. O benzofurano de partida é C6S-3, que foi

15

C6S-3 (0,23 g) foi dissolvido em ACN (50 mL) contendo Cs₂CO₃ sólido (0,5 g), e refluxado durante agitação por 2 horas. Cloroacetoneitrila (0,5 mL) foi então adicionado a uma mistura da reação que foi agitada a refluxo por toda a

20

noite. Éter etílico foi adicionado à mistura, que foi lavada com HCl (1 N) e três vezes com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anh.), filtrada e evaporada para disponibilizar 0,181 g do derivado de nitrila e após

25

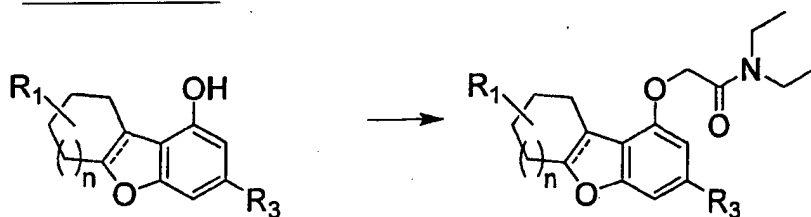
cromatografia flash (7 % de EA em PE).

O derivado de nitrila disponibilizado anteriormente (0,15 g), NaN_3 (0,059 g) e ZnBr_2 (0,052 g) foram dissolvidos em isopropanol (IPA) (5 mL) e água (2 mL). A mistura da reação foi agitada a refluxo por toda a
 5 noite. Acetato de etila e HCl 1N foram adicionados e agitação continuou até nenhum sólido estar presente. A camada orgânica foi isolada e a fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. 165 mg de C6S-22
 10 foram obtidos.

De acordo com um método similar, usando diferentes materiais de partida, C7S-19, 2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)-5, 6,7, 8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo $[\alpha]$ azulen-9-ol foi preparado com
 15 o rendimento de 47,7 %.

e) Quinto Procedimento

ESQUEMA 11



Síntese do Composto C7S-17: 2-[2-(1,1-dimetileptil)-9- hidróxi-5,6,7,8,9,9a- hexaidro-4bH-10-oxa-
 20 benzo $[\alpha]$ azulen-4-ilóxi]-N,N-dietil-acetamida.

C7S-17 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 11 quando n é 2, existe uma ligação única entre C1 e C2, R_1 é hidroxila e R_3 é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C7S-2, que foi

preparado como descrito no primeiro procedimento do Exemplo 3.

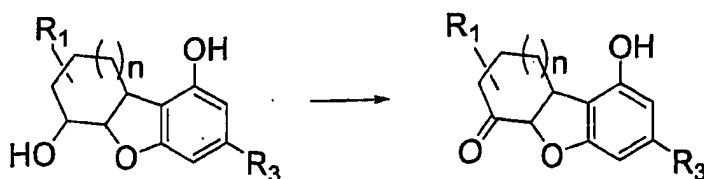
Uma solução de t-BuOK (31 mg, 0,27 mmol) em THF (seco, 3 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de C7S-2 (70 mg, 0,2 mmol) em THF (seco, 2 mL). A mistura resultante foi agitada por 1 hora a RT. Bromoacetildietilamida (44 mL, 0,22 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por toda a noite a RT. O progresso da reação foi monitorado por TLC (25 % de EA em PE). Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada duas vezes com solução de HCl 1N e em seguida com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob baixa pressão. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (25 % de EA em PE). C7S-17 foi obtido com um rendimento de 79 %.

EXEMPLO 5

Método E: Oxidação e Oximação

a) Primeiro procedimento

ESQUEMA 12



Síntese do composto C7S-5: 2-(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,S,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen - 9-ona:

A síntese do composto C7S-5 é com base na oxidação do hidroxila de C7S-4, que foi preparado como descrito no primeiro procedimento do Exemplo 3, em um

carbonila. C7S-5 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 12 quando n for 2, R_1 seja hidrogênio e R_3 é 1,1-dimetilpentila.

A uma mistura de C7S-4 (69 mg, 0,21 mmol) em 10 mL de piridina, dicromato de piridínio (102 mg, 0,27 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 12 horas a RT. O progresso da reação foi monitorado por TLC. O solvente orgânico foi então evaporado sob vácuo e o produto bruto purificado por cromatografia de coluna. O composto C7S-5 foi disponibilizado com um rendimento de 65 %.

De acordo com um método similar, usando diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos.

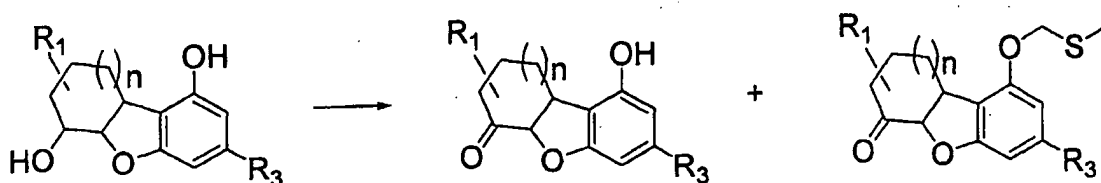
C6S-25 éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico

C6S-26 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona

C7S-6 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona.

b) Segundo Procedimento

ESQUEMA 13



Síntese de Compostos C6S-28 e C6S-29: 7-(1,1-dimetilperitil) -9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-

1H-dibenzofuran-4-ona.

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi - 2,3,4a,9b -tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona

C6S-28 e C6S-29 foram preparados da maneira representada de um modo geral no Esquema 13, quando n é 1, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentila. O benzofurano de partida é C6S-11, que foi preparado como descrito no primeiro procedimento do Exemplo 3.

Uma solução de C6S-11 (4,009 mg, 13,16 mmol) e DMSO (8 mL) em DCM (50 mL) foi resfriada ($\cong 50^{\circ}\text{C}$) durante agitação sob N₂. Cloreto de oxalila (2,862 mg, 22,35 mmol) foi adicionado gota-a-gota e a mistura resultante foi agitada por uma hora. Trietilamina (10 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por toda a noite a RT. A mistura foi lavada com HCl 1 N e salmoura. Após secagem da fase orgânica sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido sob baixa pressão e o bruto resultante (óleo, 3,410 mg) foi purificado por cromatografia de coluna (25 % de EA em PE). Duas frações foram obtidas. Os compostos isolados foram caracterizados por MS e ¹H-NMR. C6S-28 foi obtido como a primeira fração com um rendimento de 29 % e C6S-29 foi obtido como a segunda fração com um rendimento de 26 %.

De acordo com um método similar, usando diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos.

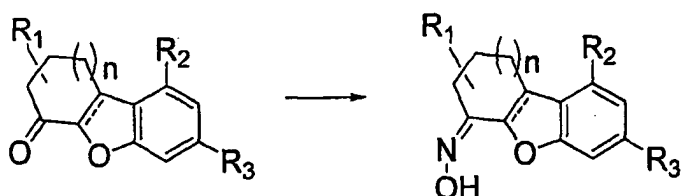
C6S-32 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona

C6S-33 7 - (1,1 - dimetilpentil) - 3,3 - dimetil - 9 -

metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofurano 4-ona

c) Terceiro Procedimento

ESQUEMA 14



5 Síntese do Composto C6S-27: 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4,9b- tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima.

C6S-27 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 14, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio, R₂ é hidroxila e R₃ é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C6S-26, que foi preparado da maneira descrita no primeiro procedimento do Exemplo 5.

A mistura de C6S-26 (50 mg, 0,15 mmol), cloridrato de hidroxilamina (160 mg, 2,3 mmol) e acetato de sódio (252 mg, 3,07 mmol) em etanol (10 mL) foi refluxada por toda a noite. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura. Após secagem e separação por evaporação o óleo bruto do solvente foi purificado por cromatografia de coluna (25 % de EA em PE). C6S-27 foi obtido com um rendimento de 85 %.

De acordo com um método similar, usando diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos.

C6S-30 7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima

C6S-31 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima

C6S-34 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro -1H-dibenzofuran-4-ona oxima

5 C6S-35 7 - (1,1 - dimetilpentil) - 3,3 - dimetil - 9 - metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima

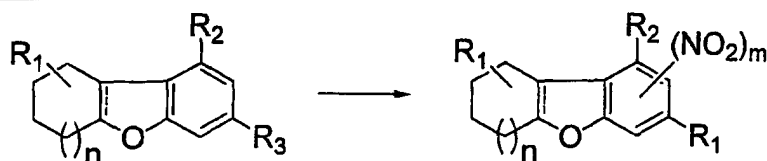
C7S-25 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa- benzo[α]azulen-9-ona oxima

10

EXEMPLO 6

Método F: Nitração

ESQUEMA 15



Síntese de Compostos C6SN-1, C6SN-2, e C6SN-3: 3-

15 (1,1 - dimetilpentil) -2,4- dinitro-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol, 3-(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol e 3-(1,1-dimetilpentil)-4-nitro 5a,6,7,8,9,9^a - hexaidro - dibenzofuran - 1 - ol, respectivamente.

20 A síntese do composto C6SN-1 está representada no Esquema 15, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio, R₂ é hidroxila, R₃ é 1,1-dimetilpentil e o anel benzeno é substituído com grupos nitro em ambas posições 2 e 4, o grupo hidroxila estando na
25 posição 1. C6SN-2 é mono-substituído com um grupo nitro na

posição 2, ao passo que C6SN-3 é mono-substituído com um grupo nitro na posição 4. Todos os três compostos foram preparados basicamente seguindo o mesmo procedimento sintético e separados. O benzofurano de partida é C6S-3,
5 que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

Uma suspensão de 250 mg de C6S-3 em 2 mL de HNO_3 foi aquecida a refluxo. À suspensão quente foram adicionados 500 μL de anidrido acético e 100 μL de ácido acético. Após 15 minutos a reação foi finalizada pela
10 adição de água. A solução vermelha escura foi extraída diversas vezes com EA, e as frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio. A remoção do solvente sob baixa pressão, disponibilizou 300 mg do composto C6SN-1 na forma de um óleo amarelo.

15 A uma solução agitada de 250 mg de C6S-3 em 500 μL de anidrido acético resfriada a 0 °C foram adicionados 35 μL de ácido nítrico dissolvido em 100 μL de ácido acético. A reação foi aquecida lentamente e deixada agitar à temperatura ambiente por um período de 18 horas. Após
20 finalização pela adição de água, a solução da reação foi extraída diversas vezes com acetato de etila, e as frações orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio. Após a remoção do solvente sob baixa pressão, o produto bruto foi purificado com cromatografia de coluna (10 % de
25 EA em PE) resultando em quatro frações. A segunda e terceira frações disponibilizaram 75 mg e 123 mg de C6SN-2 e C6SN-3, respectivamente.

De acordo com um método similar, usando

diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos:

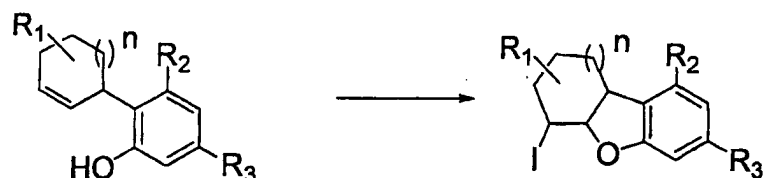
C7SN-1 2-(1,1-dimetileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol

5 C7SN-2 2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa benzo[α]azulen-4,9-diol

EXEMPLO 7

Método G: Iodociclicização e Deidroioidinação

ESQUEMA 16



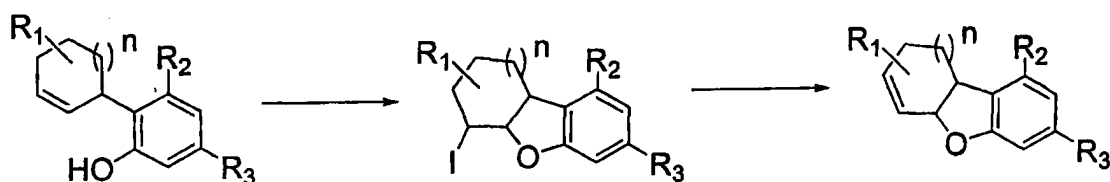
10 Síntese do Composto C7S-26: 2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol.

C7S-26 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 16, quando n é 2, R₁ é hidrogênio, R₂ é hidroxila e R₃ é 1,1-dimetileptila.

Uma solução de iodo (610 mg, 2,4 mmol) em 100 mL de ACN foi adicionada gota-a-gota a uma mistura de 2-ciclohept-2-enil-3-(1',1'-dimetileptil)-benzeno-1,5-diol (533 mg, 1,61 mmol) e carbonato de sódio (2,820 mg, 26,6 mmol) em 50 mL de ACN. A mistura foi agitada por toda a noite a RT. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura. Após secagem e evaporação do solvente, o óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (10 % de EA em PE). C7S-26 foi obtido com um rendimento de 71 %.

Similarmente, dois compostos foram preparados em que n é 1 e R_3 é tanto 1,1-dimetileptila quanto 1,1-dimetilpentila, a saber, 3-(1,1-dimetileptil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol e 3-(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1-ol. Eles foram diretamente desidrogenado como descrito a seguir para composto C6S-2 e representados de um modo geral no Esquema 17, quando n é 1, R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxila e R_3 é 1,1-dimetilpentila.

10

ESQUEMA 17

Síntese do Composto C6S-2: 3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

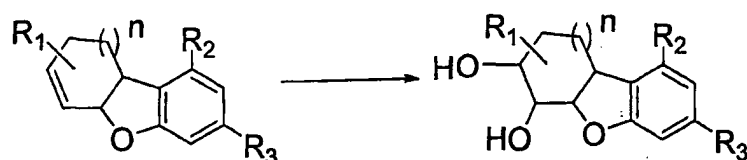
Uma mistura de 3-(1,1-dimetileptil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a hexaidro-dibenzofuran-1-ol (77 mg, 0,17 mmol) e acetato de sódio (150 mg, 1,82 mmol) em 10 mL de DMF seco foi agitada por cerca de 12 horas sob condições de aquecimento (80-85°C). O progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura da reação foi lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Após a separação da fase e evaporação da fase orgânica o produto foi isolado e purificado por cromatografia de coluna. Composto-C6S 2 foi obtido com um rendimento de 86 %.

Usando um método similar, o composto C6S-4 foi preparado com um rendimento de 79 %. Também foi preparado

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-oxa-benzo[α] azulen-4-ol com um rendimento de 86 %.

Tais compostos tendo um anel cicloalquênico fundido podem reagir adicionalmente para dar derivados de diol como escrito a seguir para composto C7S-11 e representados de um modo geral no Esquema 25 18 quando n for 2, R₁ seja hidrogênio, R₂ é hidroxila e R₃ é 1,1-dimetileptila.

ESQUEMA 18



Síntese do Composto C7S-11: 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa - benzo[α] azulen-4,8,9-triol.

2 - (1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol (104 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em acetona e a solução foi resfriada com gelo. Solução de tetraóxido de ósmio foi adicionada em uma porção sob N₂ e a mistura foi agitada. Água foi adicionada e a mistura foi lavada com bissulfeto de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após a remoção de solvente, o óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (15 % de IPA em hexano). Composto C7S-11 foi obtido com um rendimento de 31 %.

EXEMPLO 8

Método H: oxidação

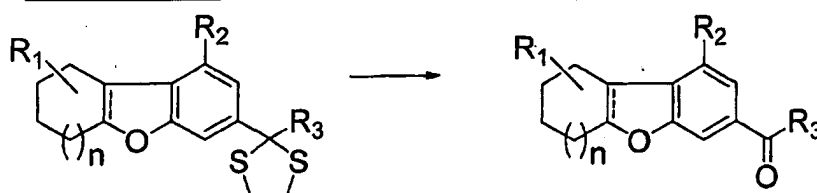
ESQUEMA 19

Síntese do Composto C6M-10: 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

C6M-10 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 19, quando n é 1, R_1 é gem-metila, R_2 é OH e R_3 é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C6S-17, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

Uma solução de C6S-17 (144 mg, 0,42 mmol) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (100 mg, 0,44 mmol) em dicloroetano (25 mL) foi aquecida a 80 °C por 2,5 horas. Mais 0,5 eq. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (50 mg, 0,22 mmol) foi adicionado à reação, e a reação agitada naturalmente por mais uma hora a 80 °C. A solução da reação foi filtrada em celite. O 1,2-dicloroetano foi removido sob vácuo e o resíduo re-dissolvido em cloreto de metileno. A solução foi refiltrada para remover qualquer material não dissolvido. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna para disponibilizar C6M-10 puro com um rendimento de 12 %.

20

EXEMPLO 9Método J: Desproteção de DitianoESQUEMA 20

Síntese do Composto C6S-20: 1-(1-Hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofurano-3-il)-etanona.

C6S-20 foi preparado da maneira representada de um modo geral no Esquema 20, quando n é 1, existe uma
5 ligação única entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxila e R_3 é metila. O benzofurano de partida é C6S-12, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

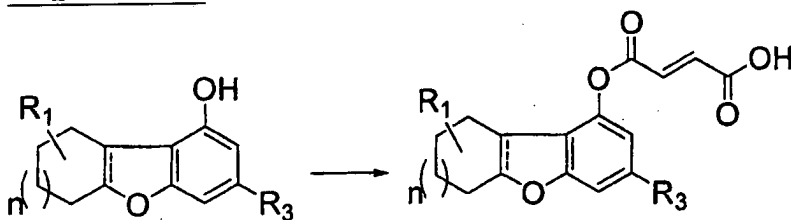
Uma solução de AgNO_3 (0,82 g, 4,83 mmol) em água (3 mL) foi adicionada a uma solução agitada de C6S-12 (0,5
10 g, 1,62 mmol) em etanol (20 mL) a RT. A mistura da reação foi agitada a RT por toda a noite. Após filtração, a solução foi diluída em EtOAc, lavada com salmoura (x 2) e seca (Na_2SO_4 anh.). A evaporação do solvente disponibilizou 315 mg de um material bruto que foi recristalizado a partir
15 de ACN rendendo 162 mg de C6S-20 claro.

EXEMPLO 10

Método K: Acilação

a) Primeiro Procedimento

ESQUEMA 21



20 Síntese do Composto C6M-2: Éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enedióico.

O composto C6M-2 foi preparado da maneira representada no Esquema 21, quando n é 1, existe uma
25 ligação dupla entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio e R_3 é 1,1-

dimetileptila. O benzofurano de partida é C6M-1, que foi preparado da maneira descrita no primeiro procedimento do Exemplo 2.

A uma solução agitada de C6M-1 (0,3 g, 0,96 mmol) em 10 mL de THF anidro a -40 °C sob uma atmosfera de N₂ foi adicionado cloreto de fumarila (0,13 mL, 1,5 mmol) gota-a-gota por meio de uma seringa, seguido imediatamente por trietilamina (0,160 mL, 1,5 mmol). Após adição completa, a reação foi removida do banho frio e aquecida à temperatura ambiente seguido por mais 1 hora de agitação. A reação foi finalizada pelo adição de água, seguido por extração com éter dietílico. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob baixa pressão, disponibilizando 530 mg de produto bruto. Purificação com cromatografia de coluna disponibilizou C6M-2 puro com um rendimento de 76 %.

De acordo com um método similar, usando diferentes materiais de partida, os compostos seguintes foram obtidos.

C5S-5 Éster mono-[6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[alinden-4-ílico] do ácido but-2-enedióico

C6S-14 Éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofurano-1-ílico] do ácido but-2-enedióico

C6S-37 Éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enedióico

C6S-40 éster mono-[7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido

but-2-enedióico

C6M-8 éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enedióico

C7S-9 éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro

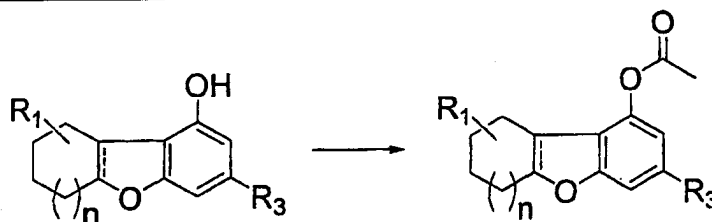
5 -4bH-10-oxa-benzo [α] azulen-4-il] do ácido but-2-enedióico

C7S-12 éster mono-[9-(3-carbóxi-acrilóilóxi)-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH- 10 - oxa - benzo[α] azulen-4-il] do ácido but-2-enedióico

C7S-28 éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,5,9,9a
10 -hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido But 2-enedióico

b) Segundo Procedimento

ESQUEMA 22



Síntese do Composto C6S-15: éster 3-(1,1-
15 dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran- 1 -ílico do ácido acético.

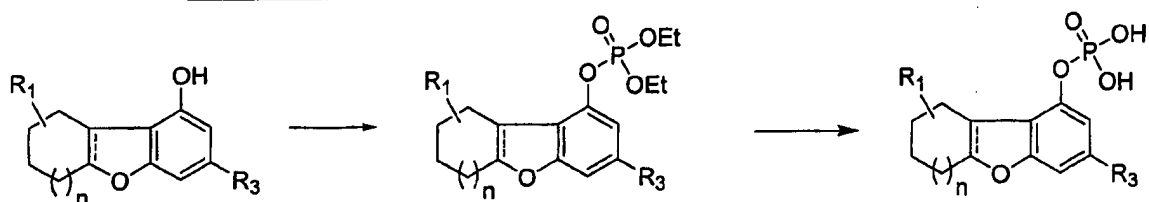
O composto C6S-15 foi preparado da maneira representada no Esquema 22, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio-e R₃ é 1,1-
20 dimetilpentila. O benzofurano de partida é C6S-3, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

Uma mistura de C6S-3 (0,15 g) e anidrido acético (3 mL) em 3 mL de piridina foi agitada por 4 horas a RT sob N₂. A mistura da reação foi então vertida sobre gelo moído

e extraída com Et₂O (3 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (5 x 30 mL), água (3 x 30 mL) e salmoura (2 x 30 mL). Após secagem sobre MgSO₄ (anh.), a solução etérica foi filtrada e o solvente foi evaporado sob baixa pressão, rendendo 0,152 g de C6S-15 sólido claro.

c) Terceiro Procedimento

ESQUEMA 23



Síntese do Composto C6S-16: éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido fosfórico.

O composto C6S-16 foi preparado da maneira representada no Esquema 23, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentil.

Éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzo-furan-1-ílico] do ácido dietil fosfórico (1)

A uma solução agitada de C6S-3 (0,76 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionado t-butóxido de potássio (1 mmol). Após 15 minutos de agitação sob N₂ a RT, o éster dietílico do ácido fosforoclorídrico foi adicionado, e a reação agitada a RT por um período de 18 horas. Após remoção do THF, o resíduo foi ré-dissolvido em EtOAC e foi lavado com água (x 2) e salmoura (x 2). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido

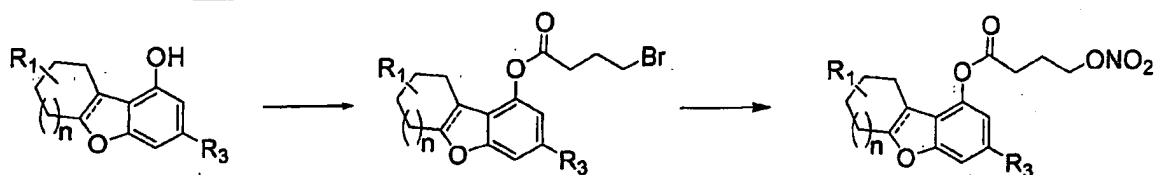
disponibilizando 374 mg de éster de fosfato bruto (1).

A uma solução do éster de fosfato 1 previamente preparado (0,76 mmol) dissolvido em cloreto de metileno seco (peneiras moleculares 4Å) (10 mL) foi adicionado
 5 bis(trimetilsilil)trifluoracetamida (7,6 mmol), e a reação foi agitada sob N₂ a RT por 20 minutos. A solução da reação foi resfriada a 0 °C em um banho de água gelada, e a solução resfriada iodeto de trimetilsilila (6,1 mmol) foi introduzido. A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora,
 10 mediante o que o banho foi removido e a reação agitada a RT. Após mais 2 horas de agitação, o solvente sobrenadante foi removido e o resíduo dissolvido em uma mistura de ACN : H₂O : ácido trifluoracético 10 : 5 : 3 (18 mL). Após 1 hora, o solvente foi removido e o resíduo marrom
 15 liofilizado para disponibilizar 165 mg de C6S-16 na forma de um pó marrom.

De acordo com um método similar, C7S-13, éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ilico] do ácido fosfórico,
 20 foi preparado.

d) Quarto Procedimento

ESQUEMA 24



Síntese do Composto C6S-24: Éster 3-(1,1-

dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico
 25 do ácido 4-nitroóxi-butírico.

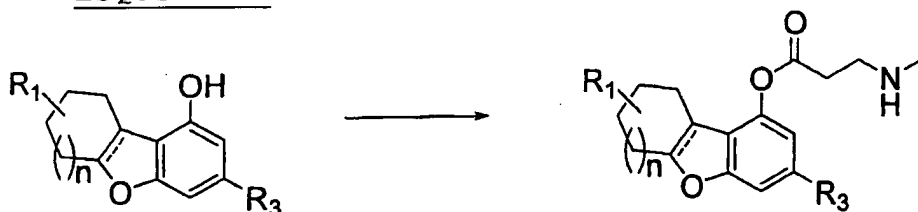
O composto C6S-24 foi preparado da maneira representada no Esquema 24, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio e R_3 é 1,1-dimetilpentila. O benzofurano de partida é C6S-3, que foi
5 preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

C6S-3 (0,11 g) foi dissolvido em THF seco (10 mL) contendo TEA (0,1 mL) cloreto de 4-bromo-butirila (0,15 mL em 1 mL de THF) foi então adicionado gota-a-gota à mistura, que foi agitada a RT por 3-4 horas sob N_2 . Acetato de
10 etila (100 mL) e água foram adicionados à mistura, que foi lavada com $NaHCO_3$, salmoura e água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 (anh.), filtrada e evaporada sob baixa pressão para disponibilizar 320 mg de um bruto éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-
15 ílico do ácido 4-bromobutírico que foi usado sem purificação adicional. Este material bruto foi dissolvido em 10 mL de CH_3CN (seco) e nitrato de prata (0,2 g) foi adicionado. A mistura da reação foi refluxada a RT por 4 horas. O progresso da reação foi seguido por TLC e HPLC.
20 Mais uma porção de nitrato de prata (0,2 g) foi adicionada e a mistura foi adicionalmente refluxada por toda a noite. Ao término da reação, carvão ativado foi adicionado e a mistura foi filtrada em um leito de sílica. O solvente foi então removido sob baixa pressão seguido por diluição em
25 EtOAc, a mistura foi lavada com água e salmoura (x 2). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e o solvente evaporado rendendo 205 mg de um material bruto. C6S-24 (rendimento: 63 mg) foi purificado por meio de cromatografia biotage (5 %

de EA em PE).

e) Quinto Procedimento

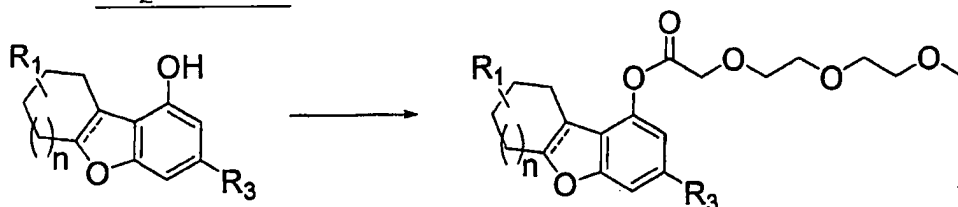
ESQUEMA 25



Síntese do Composto C6S-39: Éster 3-(1,1-dimetileptil) - 7,7 - dimetil - 5a,6,7,8,9,9^a - hexaidro - dibenzofuran-1-ílico do ácido 3-metilamino-propiónico.

O composto C6S-39 foi preparado da maneira representada no Esquema 25, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é gem-dimetil e R₃ é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C6S-17, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

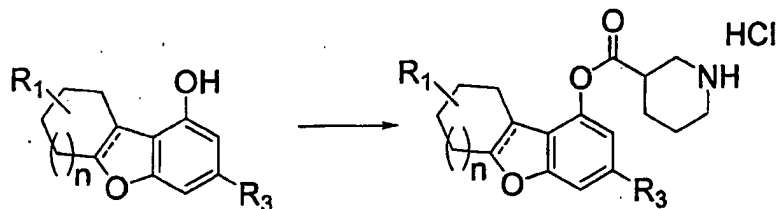
Ácido 3-piperidin-1-il-propiónico (0,1 g) foi dissolvido em SOCl₂ seco (0,5 mL) e a mistura da reação foi agitada a RT sob uma atmosfera de N₂ por 18 horas. O SOCl₂ não reagido foi cuidadosamente evaporado. Uma solução de C6S-17 (100 mg) e diisopropil etil amina (120 mg) em THF seco (5 mL) foi então adicionada a uma mistura e agitação a RT continuou por 24 horas. Acetato de etila (100 mL) e água foram adicionados a uma mistura que foi lavada com NaHCO₃, salmoura e água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anh.), filtrada e evaporada sob baixa pressão. O composto foi purificado usando cromatografia flash CombiFlash® sob média pressão (eluente: 20 minutos gradiente reto de 100 % de PE a 100 % éter dietílico) e 22 mg de C6S-39 foram obtidos.

f) Sexto ProcedimentoESQUEMA 26

Síntese do Composto C7S-27: Éster 2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
 5 benzo [α]azulen-4-ílico do ácido [2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-acético.

O composto C7S-27 foi preparado da maneira representada no Esquema 26, quando n é 2, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidroxila e R₃ é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C7S-2, que foi
 10 preparado da maneira descrita no primeiro procedimento do Exemplo 3.

C7S-2 (0,15 g) foi dissolvido em DCM seco (30 mL) contendo N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (20 mg) e ácido
 15 [2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-acético (53 mg) a mistura da reação foi agitada a RT sob uma atmosfera de N₂ até ser toda dissolvida. Uma solução de 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC, 167 mg) em DCM (5 mL) foi então adicionada a uma
 20 mistura e agitação a RT continuou por 24 horas. Acetato de etila (100 mL) e água foram adicionados à mistura que foi lavada com NaHCO₃, salmoura e água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ (anh.), filtrada e evaporada sob baixa
 25 pressão. O composto foi purificado por meio de Cromatografia Combiflash previamente descrita, e 10 mg de C7S-27 foram obtidos.

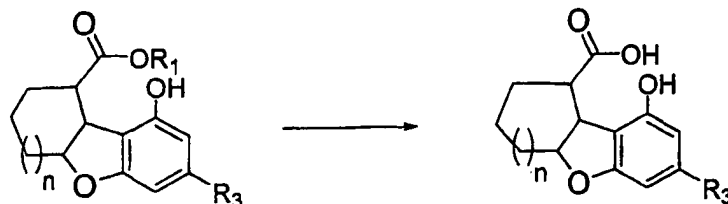
g) Sétimo ProcedimentoESQUEMA 27

Síntese do Composto C6S-23: Éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8;9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico
5 do ácido piperidina-3-carboxílico.

O composto C6S-23 foi preparado da maneira representada no Esquema 27, quando n é 1, existe uma ligação única entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio e R₃ é 1,1-dimetilpentila. O benzofurano de partida é C6S-3, que foi
10 preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

Uma solução de C6S-3 (284 mg, 1,0 mmol), ácido N-Boc-3-morfolínico e DMAP (12,3 mg, 0,10 mmol) em 10 mL de DCM foi agitada por 30 minutos. Uma solução de DCC (231 mg, 1,12 mmol) em 10 mL de DCM foi adicionado gota-a-gota e
15 mistura resultante foi agitada por toda a noite. A dicicloexiluréia resultante foi filtrada e o solvente foi removido sob baixa pressão. O óleo resultante bruto foi purificado por cromatografia de coluna (10 % de EA em PE). O produto foi dissolvido em DCM e 5 mL de HCl-dioxano foi
20 adicionado. A mistura foi agitada por toda a noite, então solvente foi evaporado e composto final foi seco à vácuo. O sal de HCl de C6S-23 foi obtido com um rendimento de 49 %.

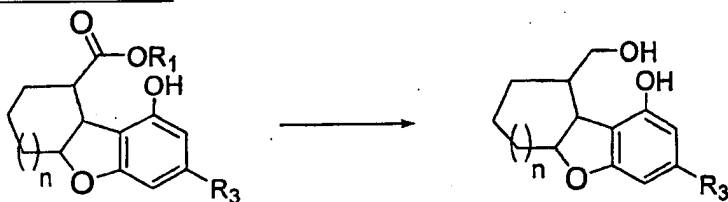
EXEMPLO 11Métodos Diversos

a) Hidrólise em Ácido CarboxílicoESQUEMA 28

Síntese do Composto C7S-31: Ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
5 benzo[α]azulen-5-carboxílico.

O composto C7S-31 foi preparado da maneira representada no Esquema 28 quando n for 2, R_1 seja metila e R_3 é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C7S-20, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

10 Hidróxido de sódio (121 mg, 3 mmol) em 5 mL de água foi adicionada a uma solução de C7S-20 (410 mg, 1,05 mmol) em metanol. A mistura foi agitada por toda a noite a RT. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com HCl 1 N e salmoura. Após secagem e separação por
15 evaporação o solvente, C7S-31 foi obtido na forma de um sólido com um rendimento de 93 %.

b) Redução para ÁlcoolESQUEMA 29

Síntese do Composto C7S-22: 2-(1,1-dimetileptil)-
20 5 - hidroximetil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol.

O composto C7S-22 foi preparado da maneira representada no Esquema 29, quando n é 2, R_1 é metila e R_3 é 1,1-dimetileptila. O benzofurano de partida é C7S-20, que foi preparado da maneira descrita no Exemplo 1.

5 LiAlH_4 (1 mL, 1 M em THF) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de C7S-20 (60 mg, 0,154 mmol) em 5 mL de THF (extra seco) e agitado por 72 horas sob uma atmosfera de N_2 a RT. Salmoura e HCl (1 M) foram adicionados a uma mistura e extraídos três vezes com EtOAc. As camadas
10 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e filtradas para disponibilizar 54 mg (rendimento: 100 %) de C7S-22 após evaporação do solvente sob baixa pressão.

c) Separação Enantiomérica

15 Conforme explicado, compostos da invenção podem ter pelo menos um centro quiral e, portanto, existem como misturas de estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros. Alguns dos compostos preparados pelos métodos supradescritos foram separados em enantiômeros
20 individuais usando HPLC quiral. O HPLC é realizado em uma coluna quiral com base em amilose quimicamente modificada ChiralPak AD-H, 250 x 4,6 mm, tamanho de partícula 5 μm (Dai.cel Ltd). A fase estacionária quiral é um tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) derivado de amilose imobilizada em
25 sílica-gel macroporosa. A fase móvel foi hexano : IPA e de um modo geral a cromatografia foi realizada RT em uma vazão de 1 mL por minuto. Usando este método, os compostos seguintes foram separados em duas frações de enantiômeros

individuais, F1 e F2: C6S-17, C7S-1, C7S-2 e C7S-22. As frações de C7S-2 compreendendo os enantiômeros isolados foram denominadas C7S-29 e C7S-30, para (-) e (+)-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10 - oxa - benzo[α] azulen-4,9-diol, respectivamente. A rotação ótica de luz polarizada plana de cada enantiômero foi determinada em uma concentração de 1 mg/mL em metanol usando a linha 589 nm de uma lâmpada de sódio de um polarímetro. O compostos C7S-23 e C7S-24 são duas frações diastereoméricas de pares enantioméricos, e eles foram separados em éster metílico do ácido R-cis- e S-cis-[2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α] azulen - 5 - il]-acético usando cromatografia de coluna regular.

d) Salicação

Conforme explicado, compostos da invenção podem ser preparados como derivados de sal. Alguns compostos, tal como C6S-23, poderiam ser obtidos diretamente como derivados de sal em decorrência da desproteção. Outros compostos poderiam ser adicionalmente modificados para obter um sal destes. Por exemplo, compostos C7S-32 e C7S-33, cuja síntese é descrita no segundo procedimento do Exemplo 3, foram adicionalmente salificados usando o seguinte procedimento. A uma solução de C7S-32 ou C7S-33 em metanol, HCl 1N foi adicionado e a mistura resultante foi evaporada sob baixa pressão e seca à vácuo. O sólido resultante foi analisado e usado sem purificação adicional.

EXEMPLO 12

Estruturas e Propriedades Seleccionadas

As estruturas de alguns dos compostos preparados de acordo com os procedimentos sintéticos revelados anteriormente nos Exemplos 1 até 11 estão apresentados em forma tabulada na Figura 1. Informação a respeito de certas propriedades psicoquímicas destes compostos são também incluídas. Solubilidade da água esperada (g/L), logP e logD a pH 7 foram calculados usando o software Advanced Chemistry Development (ACD labs, version 4.04). Quando disponível, a afinidade de ligação com relação a receptores de canabinóide humanos, expressos em K_i (nM) ou em porcentagem de ligação nas concentrações de corte, analisadas de acordo com Exemplo 13 a seguir, é indicada. As abreviações DMP e DMH usadas na Figura 1 representam um grupo 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila, respectivamente.

A avaliação dos efeitos terapêuticos dos compostos inéditos da invenção foi realizada em uma série de sistemas experimentais para suportar a utilidade destes medicamentos. A maioria das técnicas usadas para preparar os modelos *in vitro* ou *in vivo*, testando os compostos e analisando o resultado, são amplamente praticados na tecnologia, e a maioria dos versados na técnica está familiarizada com os materiais de recurso padrão que descrevem condições específicas e procedimentos. Entretanto, por conveniência, as descrições seguintes podem servir como linhas de guia.

A menos que de outra forma indicado, os compostos testes são preparados como a seguir: por ensaios *in vitro* os compostos são primeiramente dissolvidos e diluídos pouco

a pouco em DMSO e em seguida diluídos no tampão de ensaio, de um modo geral, meio de cultura de tecido, até uma concentração final de 0,1 % de DMSO. Para ensaios *in vivo* os compostos testes são primeiramente diluídos em CREMOPHOR EL® : etanol (70 % e 30 % w/w respectivamente) e adicionalmente diluídos em fisiológico tampão 1 : 20, de um modo geral salina, para atingir a dose apropriada. Assim, o veículo é o "solvente" original diluído no tampão apropriado.

10 Todas experimentações em animais foram realizadas sob condições humanas de acordo com o Israeli Law for Animal Protection - Experiments in Animal 1994. Todos os estudos foram revistos pelo comitê de éticas internacionais e aprovados pela autoridade responsável Nacional. A menos
15 que de outra forma declarado, os animais foram aclimatados uma semana antes do início do estudo, e mantidos sob meio ambiente controlado. Os animais foram alojados, no máximo 5 por gaiola para ratos e no máximo 10 por gaiola para camundongos, em um regime 12 horas luz/12 horas escuro, a
20 uma temperatura constante de 22 ± 4 °C e umidade controlada de 55 ± 15 % RH, com pelotas de dieta de roedores e filtrada água para beber *ad libitum*. No final dos experimentos, os animais foram eutanizados com uma injeção i.p. de 100 mg/kg pentobarbitona de sódio (CTS). Como regra, os experimentos
25 foram realizados e as várias classificações medidas por pessoas cegas ao grupo de tratamento.

SEÇÃO BIOLÓGICA

EXEMPLO 13

Afinidade de ligação para os receptores CB1 e CB2

Os ensaios de ligação foram realizados testando a capacidade de os compostos inéditos deslocarem o agonista canabinóide não seletivo sintético radiomarcado [³H]CP55940 (168 Ci/mmol; PerkinElmer) a partir do receptor CB1 humano (hCB1) ou CB2 humano (hCB2) em membranas derivadas de células BEK-293 transfectadas estáveis (PerkinElmer). Membranas foram diluídas em tampão de ensaio (Tris-HCl 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA 0,5 mg/mL, pH= 7,4). A quantidade de membrana foi determinada para cada lote de membranas de acordo com o ensaio de ligação de proteína. A quantidade mínima de membrana que deu 50 % de ligação específica foi usada para o ensaio de ligação. Na maioria dos ensaios, ligação foi testada usando 8 µg e 4 µg de proteína de membranas hCB1 e hCB2, respectivamente. Os compostos testados foram dissolvidos em DMSO e diluídos em tampão de ensaio a uma concentração final de 2,5 % de solvente. A ligação total de [³H]CP55940 foi avaliada com 1,5 nM para hCB1 e com 1 nM para hCB2, de acordo com afinidade K_d de [³H]CP55940 para as respectivas membranas. A capacidade dos compostos testados para deslocar [³H]CP55940 foi avaliada primeiro nos pontos de concentração únicos tanto de 10, 100, 300, 500 quanto 1.000 nM para ligação com relação a hCB1 ou hCB2. Em certos casos, o deslocamento foi testado em concentrações de composto variando de 0,03 nM a 6 µM. Não ligação específica foi medida pela adição de 6 µM de CP55940 não marcado para os tubos. Ensaios de ligação foram realizados em triplicata

em um volume total de 200 μ L por 60 minutos a 30 °C, em um banho com agitação. Radioligantes livres e ligados foram separados por filtração rápida através de placas de filtro de revestimento de 96 poços DE/C (PerkinElmer) que foram
5 pré-encharcadas com polietilenimida 0,1 % (Sigma). Os filtros foram secos e incubados por 30 minutos com 0,025 mL de fluido de cintilação (PerkinElmer) e a radioatividade foi determinada por contador de cintilação líquida (Topcount; PerkinElmer). Para análise de ligação, a
10 concentração log foi colocada em gráfico contra porcentagem de ligação específica fora de ligação total (Prism; GraphPad). Valores IC₅₀ foram extrapolados a partir desses valores do gráfico e Ki foram calculados a partir da concentração específica de [³H]CP55940 que foi adicionado
15 em cada ensaio. Figura 2 Painel A mostra cada gráfico para o composto exemplar C6S-37.

Os resultados estão reportados na Figura 1. Para compostos testados em uma faixa de concentrações que permite os cálculos apropriados, o valor reportado
20 representa o Ki do composto em nM. Para compostos testados em concentrações únicas tanto de 10, 100, 300, 500 quanto 1.000 nM para ligação hCB1 ou hCB2, o valor reportado representa a porcentagem de deslocamento de ligação obtida pelo composto testado na dita concentração. Compostos
25 testados em concentrações únicas foram inicialmente ensaiados a 500 nM para afinidade hCB1 e a 100 nM para afinidade hCB2, inibição de porcentagem nestas concentrações é reportada na última coluna da Figura 1. Um asterisco na

dita coluna indica que o composto foi testado a 500 nM, tanto para hCB1 quanto hCB2, dois asteriscos indicam que o composto foi testado a 500 nM para hCB1 e a 1.000 nM para hCB2, e três asteriscos indicam que o composto foi testado a 1.000 nM, tanto para hCB1 quanto hCB2. Uma alta porcentagem indica um composto com maior afinidade com relação a receptor específico sendo estudado.

Como pode ser visto na Figura 1, os compostos da invenção tanto ligam quanto não a receptores de canabinóide humanos nas concentrações testadas. Certos compostos ligam mais seletivamente um receptor CB em relação a os outros, ao passo que outros compostos têm afinidades relativamente comparáveis, com relação a ambos receptores.

EXEMPLO 14

Ensaio de Ligação [³⁵S]GTPγS

A atividade funcional dos compostos da invenção com relação o receptores de canabinóide foi determinada por estímulo de ligação [³⁵S]-GTPγS usando membranas de células HEK-293 que expressam o receptor hCB₁ e membranas que expressam o receptor hCB₂ derivado tanto de células S19 (PerkinElmer) quanto de HEK-293. As atividades foram comparadas às do agonista canabinóide totalmente conhecido CP55940 (Alexis). O propósito deste experimento é determinar a potência dos compostos da invenção como agonistas ou antagonistas com relação a cada receptor testado.

Reações de ligação [³⁵S]-GTPγS foram realizadas a 30 °C em 96 poços placas contendo 5-10 µg de proteína de membrana suspensos em 0,1 mL tampão de ligação [20 mM HEPES:

NaOH, pH 7,4, -5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 0,2 % (w/v) albumina sérica bovina] suplementada com 50 µM GDP e 0,06 nM-10 µM do composto que está sendo testado. A ligação foi iniciada pela adição de [³⁵S]GTPγS (0,3 nM concentração final). Incubações foram realizadas por 90 minutos e foram terminadas por filtração placas de filtro GF/C (PerkinElmer). Os filtros foram lavados dez vezes com tampão de lavagem gelado (20 mM HEPES-NaOH, pH 7,4, 10 mM de pirofosfato de sódio). Não foi medida nenhuma ligação específica na presença de 15 µM GTPγS.

Os ensaios foram realizadas em duplicatas. Os dados foram analisados colocando em gráfico no eixo X o log da concentração em função da porcentagem de ligação [³⁵S]GTPγS específica fora da ligação [³⁵S]GTPγS basal no eixo Y axis, regressão não linear é então realizada usando GraphPad Prism, versão 3,0 (GraphPad, San Diego, CA) para calcular o EC₅₀ e E_{max} do composto. O EC₅₀ valor representa a concentração na qual existe 50 % de ligação [³⁵S]GTPγS e o valor E_{max} o patamar superior da curva.

Os painéis A e B da figura 2 mostram tais gráficos quando compostos exemplares C6S-37 foram ensaiados com relação à atividade funcional no sentido de hCB₁ e hCB₂, respectivamente. Os valores de EC₅₀ e E_{max} dos compostos selecionados estão apresentados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1: GTPγS.

Composto	Receptor de CB ₁ Humano		Receptor de CB ₂ Humano	
	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
C6S-17	2878	-25	4	43

C6S-27	NB	NB	5.562	64
C6S-37	3974	102	24	44
C6S-3S	NB	NB	184	19
C6M-8	0,25	-25	NB	NB
C6M-10	5300	132	25	72
C7S-2	359	50	227	26
C7S-9	NB	NB	712	52
C7S:26	20	155	0,07	38
C7S-28	217	118	16	44
C7S-29	79	41	54	60
C7S-30	NB	NB	1.026	66
C7S-31	NB	NB	641	54

Para comparação, a atividade agonística total elicitada com canabinóide CP55940 de controle produziu valores $E_{\max}$ de 50 a 100 % no receptor de CB_1 e de 30 a 60 % no receptor de CB_2 . Em cada experimento, os valores de EC_{50} do controle foram comparáveis aos que foram reportados na literatura. Compostos com um valor EC_{50} abaixo de 100 nM são considerados agonistas potentes. Os resultados mostrados na tabela anterior demonstram que alguns compostos da invenção têm atividade agonística com relação a receptores de canabinóides, que é tanto seletiva quanto não seletiva. Por exemplo, compostos C6S-17, C6S-37 e C6M-10 são agonistas específicos com relação o receptor de CB_2 , ao passo que C7S-26, C7S-28 e C7S-29 são agonistas com relação a ambos os receptores, com algum grau de seletividade com relação ao receptor de CB_2 . Embora C7S-29 possa ser considerado um agonista não seletivo, C7S-28 é cerca de 10 vezes mais

seletivo com relação a CB₂, e C7S-26 é cerca de 285 vezes mais seletivo. Agonistas e antagonistas de canabinóide têm benefício terapêutico reconhecido.

EXEMPLO 15

5 Efeito Antiinflamatório em Macrófagos Ativados

Este estudo foi projetado para avaliar *in vitro* a atividade antiinflamatória e imunomodulador de compostos da invenção. A atividade antiinflamatória é avaliada em células imunes ativadas para transcrever e secretar mediadores inflamatórios. Esta atividade é medida a dois níveis, primeiro no nível de transcrição de gene e no nível de secreção de proteína. O indutor usado na presente estudo, Lipopolissacarídeo (LPS), é conhecido com crítico para o resposta imune inata a bactéria gram negativa em inúmeras condições patológicas.

Macrófagos RAW 264.7, um linha celular de camundongo (ATCC # TIB 71), cresceram em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) com 4 mM de L-glutamina ajustado para conter 1,5 g/L de bicarbonato de sódio, 4,5 g/L de glicose, e 10 % soro fetal bovino inativado por calor. As células cresceram em frascos de cultura de tecido e foram semeadas na densidade apropriada em placas de cultura de tecido de 6 poços. Quatro milhões de células brutas em meio mililitro foram estimuladas com 1 µg/nL de LPS E. coli 055:B5 (DIFCO Laboratories). Os macrófagos de camundongo foram pré-tratados por uma hora com controles ou 10 µM de compostos teste, e posteriormente ativados com LPS. Amostras de RNA foram extraídas das células 3 horas

após ativação e níveis de expressão de gene foram analisados por RT-PCR em tempo real. Em paralelo, sobrenadantes foram coletados e a secreção de mediadores inflamatórios foi analisada usando técnicas ELISA de acordo com as instruções do fabricante do estojo.

RNA total é preparado usando um sistema de isolamento SV total RNA (Promega). As células foram homogeneizadas em tampão lise. Os lisatos foram transferidos para uma coluna de isolamento de RNA, tratadas com DNase, lavadas e eluídas de acordo com instruções do estojo. As concentrações de RNA foram determinadas usando GeneQuant II (Pharmacia-Amersham). DNA complementar (cDNA) foi sintetizado do RNA total usando transcriptase reversa SUPERScript II (Life Technologies). 2 g de RNA total foram combinados com um oligo iniciador (dT)₁₅, mistura de 0,5 mM dNTP, 8 unidades de transcriptase reversa e outros componentes de reação até um volume final de 20 µL de acordo com o instruções do estojo. A mistura da reação foi incubada a 42°C por 45 minutos e inativada a 70 °C por 15 minutos. RT-PCR quantitativa em tempo real incluiu 1 µL do cDNA, 300 nM de iniciadores diretos e reversos apropriados (de acordo com o gene monitorado) e 7,5 µL da mistura da reação contendo tampão, nucleotídeos, polimerase Taq e SYBER verde (SYBER Green master mix, Applied Biosystems), em um volume de reação total de 15 µL. A amplificação de gene foi obtida usando o sistema de detecção de sequência GeneAmp 5700 (Applied Biosystems). A amplificação incluiu um estágio de 10 minutos a 95 °C seguido por 40 ciclos de um laço de duas

etapas : 20 segundos a 95°C, e 1 minuto a 60 °C. Durante cada etapa de recozimento, a quantidade do produto amplificado foi medida pela fluorescência do corante da ligação de DNA de dupla fita, SYBER Green. O ciclo do patamar (CT), representando o ciclo PCR no qual um aumento na fluorescência acima do sinal da linha base pôde ser primeiramente detectado, foi determinado para cada produto. Um atraso de um ciclo PCR no CT é traduzido em uma diminuição de duas vezes nas moléculas do gabarito de partida, e vice-versa. As mudanças no CT do produto genético específico foram normalizadas para mudanças no CT de ciclofilina zeladora ou GAPDH como genes de referência. Os resultados foram expressos como quantidades de vezes de aumento da expressão genética em células ativadas tratadas ou não tratadas acima das células em repouso, após normalização para ciclofilina ou GAPDH. As células foram também testadas com relação à disponibilidade para confirmar que qualquer efeito na expressão genética foi certamente por causa da modulação da transcrição de um alvo específico, e não da citotoxicidade. Os compostos da invenção foram considerados seguros para células na dose testada.

Na listagem seguinte, as letras *f* e *r* indicam os iniciadores diretos e reversos, respectivamente.

As seqüências iniciadoras usados:

COX-2 <i>f</i> de	5'-TTCCGTTTCTCGTGGTCACTT-3'	(SEQ ID NO: 1)
camundongo		
COX-2 <i>r</i> de	5'-AGCGCTGAGGTTTTCCTGAA-3'	(SEQ ID NO: 2)
camundongo		

IL-1 β <i>ff</i> de Camundongo	5'-ACACTCCTTAGTCCTCGGCCA-3'	(SEQ ID NO: 3)
IL-1 β <i>r</i> de camundongo	5'-CCATCAGAGGCAAGGAGGAA-3'	(SEQ ID NO: 4)
IL-10 <i>f</i> de camundongo	5'-GCCCTTTGCTATGGTGTCTT-3'	(SEQ ID NO: 5)
IL-10 <i>r</i> de camundongo	5'-TCCCTGGTTTCTCTCCCAA-3'	(SEQ ID NO: 6)
iNOS <i>f</i> de camundongo	5'-TTCCAGGTGCACACAGGCTA-3'	(SEQ ID NO: 7)
iNOS <i>r</i> de camundongo	5'-GCACGCTGAGTACCTCATTGG-3'	(SEQ ID NO: 8)
MCP-1 <i>f</i> de camundongo	5'-TCACAGTTGCCGGCTGG-3'	(SEQ ID NO: 9)
MCP-1 <i>r</i> de camundongo	5'-TCTTTGGGACACCTGCTGCT-3'	(SEQ ID NO: 10)
TNF- α <i>f</i> de camundongo	5'-AAGGACTCAAATGGGCTTTCC-3'	(SEQ ID NO: 11)
TNF- α <i>r</i> de camundongo	5'-CCTCATTCTGAGACAGAGCAAC-3'	(SEQ ID NO: 12)
ciclofilina <i>Af</i> de camundongo	5'-TCGCCATTGCCAAGGAGTAG-3'	(SEQ ID NO: 13)
ciclofilina <i>Ar</i> de camundongo	5'-GGTCACCCCATCAGATGGAA-3'	(SEQ ID NO: 14)
GAPDH <i>f</i> de camundongo	5'-GGTTGTCTCCTGCGACTTCAA-3'	(SEQ ID NO: 15)
GAPDH <i>r</i> de	5'-GTAGGCCATGAGGTCCACCA-3'	(SEQ ID NO: 16)

camundongo

A expressão de genes que codificam mediadores inflamatórios aumentou significativamente após ativação LPS de células RAW. Células LPS ativadas apresentaram 1.189, 86, 202, 261, 760 e 160 vezes sobreexpressão, em relação a células em repouso, para COX-2, TL-1 β , IL-10, NOS, MCP-1 e TNF- α , respectivamente. Os resultados foram adicionalmente expressos como porcentagem de inibição da expressão genética em células ativadas tratadas com o composto em relação a células ativadas "tratadas" com o veículo. Uma vez que a modulação da expressão genética de IL-10 e TNF- α para os compostos da invenção é relativamente menor, ela não é reportada. Resultados para COX-2, IL-1 β , iNOS e MCP-1 estão apresentados em Tabela 2 a seguir. Nenhuma indica que o composto testado não afeta significativamente a transcrição do gene avaliada e que sua atividade é comparável com o veículo, dentro de ± 20 % em relação ao seu controle. Inibição acima de 50 % foi considerada significativa.

Tabela 2: Inibição de porcentagem de expressão

20 genética.

Composto	COX-2	IL-1 β	iNOS	MCP-1
C5S-1	29%	47%	37%	NO
C5S-2	NO	81%	NO	NO
C6S-1	NA	NO	NO	66%

C6S-2	61%	58%	23%	44%
C6S-3	65%	74%	68%	55%
C6S-6	NO	37%	NO	NO
C7S-2	26%	NO	NO	NO
C6M-8	NA	51%	66%	85%
C6M-9	50%	NO	32%	37%

Os resultados mostrados na tabela anterior demonstram que compostos da invenção têm propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras expressas por sua capacidade de diminuir a expressão de genes envolvidos em processos inflamatórios e imune. Certos compostos inibiram a expressão de todos os genes testados, por exemplo, o composto C6S-3, que apresentou atividade de inibição significativa. Por outro lado, certos compostos apresentaram na dose testada inibição mais específica. Em exemplo, C5S-2 inibiu seletivamente a expressão IL-1 β em 81 %, CGS-1 inibiu a expressão MCP-1 em 66 %, C7S-2 inibiu a expressão COX-2 em 26 % e C6S-7 inibiu a expressão IL-10 em 33 %.

EXEMPLO 16

Antiinflamatória Efeito em Camundongos Injetados com LPS

Este estudo foi planejado para avaliar *in vivo* a atividade antiinflamatória de compostos da invenção. A

atividade antiinflamatória é avaliada em camundongos sistematicamente expostos a LPS para induzir a secreção de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea.

Camundongos fêmeas Balb/C (peso corpóreo médio 20 g, Harlan, Israel) foram injetados i.v. a uma dosagem em volume de 5 mL/kg tanto com o veículo quanto compostos testes a um dose de 2 mg/kg. Cada grupo de tratamento compreendeu pelo menos 9 animais. Imediatamente após administração do composto ou controle, os camundongos foram injetados i.p. com 3 mg/kg LPS (E. colt 055:B5, Calbiochem). Noventa minutos após indução de LPS, amostras de sangue foram coletadas em cubos de teste heparinizados. Plasma foi separado por centrifugação (10.000 rpm por 5 minutos a RT) e armazenado a -20 °C até o ensaio. O nível do mediador inflamatório sob estudo, IL- β , IL-6, IL-10 ou TNF- α , foi ensaiado por técnicas ELISA.

A técnica usada para quantificar a quantidade de uma dada proteína em uma amostra líquida, tanto sobrenadante da cultura de tecido quanto fluido corpóreo, é baseada na metodologia Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). Tanto comercialmente disponível como estabilizado em caso, o ensaio é baseado na captura da proteína de interesse por anticorpos específicos ligados na base de um poço de placas ELISA. Material não ligado foi lavado fora, a proteína capturada é então exposta a um anticorpo secundário em geral marcado com peroxidase de rábano silvestre (HRP) ou fosfatase alcalina (ALP). Novamente, o material não ligado é separado por lavagem e as amostras

são então incubadas com o substrato apropriado, produzindo uma reação colorimétrica. A reação é interrompida e a leitura é feita em um espectrofotômetro no comprimento de onda apropriado. As amostras são testadas pelo menos em 5 duplicata e a curva padrão apropriada consistindo de diluições seriais da proteína alvo recombinante é incorporada em cada chapa. A concentração da proteína na amostra é calculada a partir da curva padrão.

Os resultados estão expressos como porcentagem de 10 inibição de secreção, levando-se em conta a concentração máxima de citocina em animais "tratados" com veículo e o nível da linha de base em animais naive. Os níveis de inibição de secreção de citocina obtido neste estudo por compostos da invenção estão reportados na Tabela 3 a seguir.

15 Nenhuma indica que o composto testado não afeta significativamente o nível de citocina no plasma de camundongos injetados com LPS e que sua atividade é comparável ao veículo, dentro de ± 20 % em relação a este controle. Inibição acima de 50 % foi considerada altamente 20 significativa.

Tabela 3: Inibição de secreção de citocina na circulação sanguínea.

Composto	1L-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
C5S-1	41 %	28 %	75 %	77 %
C5S-2	53 %	Nenhuma	64 %	38 %
C6S-2	56 %	Nenhuma	68 %	Nenhuma
C6S-3	Nenhuma	Nenhuma	79 %	78 %
C6S-5	Nenhuma	85 %	84%	Nenhuma

C7S-1	Nenhuma	82 %	82 %	Nenhuma
-------	---------	------	------	---------

Os resultados mostrados na tabela anterior demonstram que compostos da invenção têm propriedades antiinflamatória *in vivo*, expressas pela sua capacidade de diminuir o nível de mediadores inflamatórios em plasma de animais sujeitos a exposição de LPS sistêmica. Esta atividade tem uma ampla faixa de aplicações terapêuticas.

EXEMPLO 17

Efeito Analgésico em Dor Visceral

No presente estudo, a atividade analgésica de compostos da invenção foi avaliada em um modelo de dor visceral. Dor visceral é causada por desordens de órgãos internos tais como o estômago, rim, bexiga, bexiga urinária, intestinos e outros. Dor visceral é nociceptiva por natureza e acredita-se que seja mediada por células residentes peritoneais, tal como células mast e macrófagos. Dor visceral normalmente responde a opióides e NSAIDS. No presente estudo, a dor visceral foi induzida em camundongos por injeção i.p. de acético ácido.

Camundongos ICR machos (peso corpóreo médio 25 g, Harlan, Israel) foram pré-tratados por i.v. injeção a dose volumétrica de 5 mL/kg de veículo, controle e compostos testes em várias doses. Outras vias de administração foram testadas para compostos selecionados incluindo infecções i.m. ou s.c. a dose volumétrica de 2,5 mL/kg e gavagem p.o. a dose volumétrica de 5 mL/kg. Os compostos foram dissolvidos em CREMOPHOR():Etanol e diluídos 1:20 em salina antes da injeção ou gavagem. Compostos administrados i.v. foram

injetados quinze minutos antes da indução da dor, ao passo que compostos administrados i.m., s.c. ou p.o. foram supridos trinta minutos antes da indução da dor, a menos que de outra forma indicado. Cada grupo de tratamento, exceto
5 pelos controles, compreende pelo menos 30 animais, foi composto de pelo menos 6 animais. Quinze ou trinta minutos após administração do medicamento, dependendo da via de administração, os camundongos foram injetados i.p. com 10 mL/kg de 0,6 % ácido acético o número de comportamentos
10 relacionados a dor visceral (movimentos de contorção abdominal no geral definidos como WR, i.e. alongamento, contrações do abdome acompanhadas por um alongamento do corpo e extensão das pernas traseiras, foi contado durante um período de 5 minutos, começando 5 minutos após a
.5 administração de ácido acético. Esses comportamentos relacionados a dor visceral foram globalmente definidos como respostas de contorção abdominal (WR). Os resultados são expressos como o número médio de respostas de contorção abdominal $\pm$ SEM. Os dados foram analisados usando análise de
20 variância (ANOVA) seguido por teste de Fisher post hoc. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, de um modo geral quando os compostos inibiram entre 25 a 50 % das respostas de contorção abdominal, e está indicado na figura por um asterisco sobre o grupo de
25 tratamento relevante. Um valor de $p < 0,01$, indicado na figura por dois asteriscos, foi considerados altamente significativo e foi de um modo geral observado quando compostos inibiram mais de 50 % das resposta de contorção

abdominal.

Na primeira parte do estudo, os compostos da invenção foram testados em uma única dose de 2 mg/kg i.v. Resultados, expressos como inibição da porcentagem de respostas de contorção, comparada com o grupo não tratado, estão mostrados em Tabela 4 a seguir. Animais não tratados apresentaram uma média de $28,3 \pm 2,5$ respostas de contorção abdominal e o veículo somente não teve efeito, com um número observado de respostas de contorção abdominal de $26,0 \pm 1,6$.

10 Tabela 4: Inibição de porcentagem de Respostas de Contorção Abdominal de Dor visceral.

Composto	C5S-1	C5S-2	C5S-4	C5S-5	C6S-1	C6S-5
% inibição	41 %	72 %	100 %	27 %	39 %	35 %
Composto	C6S-6	C6S-6	C6S-8	C6S-10	C6S-17	C6S-39
% inibição	38 %	40 %	37 %	28 %	38 %	100 %
Composto	C7S-1	C7S-2	C7S-6	C7S-9	C7S-10	C7S-13
% Inibição	76 %	100 %	99 %	26 %	53 %	72 %
Composto	C7S-26	C7S-28	C7S-29	C7S-30	C7S-9	
% Inibição	26 %	56 %	100 %	92 %	38%	

Esses resultados mostrados na tabela anterior demonstram que os compostos da invenção têm potente atividade analgésica. Seis dos compostos testados, C5S-4, C6S-39, C7S-2, C7S-6, C7S-29 e C7S-30, inibiram em mais de 90 % as respostas de contorção abdominal nos animais tratados, em doses relativamente baixas de 2 mg/kg i.v. A atividade analgésica sendo relacionada a dose, conforme mostrado a seguir, outros compostos necessitaram maiores doses entre 4 e 10 mg/kg para produzir abrogação similar da

resposta a dor. Para comparação, o NSAID oelecoxib a doses de até 10 mg/kg foi inativo neste modelo, ao passo que o opiato morfina erradicou a resposta da dor a 2 mg/kg i.v.

Em um estudo separado, mostrou-se que a atividade analgésica de compostos da invenção selecionados está relacionada à dose. C6S-39 e C75-2 que inibiram totalmente a resposta da dor a 2 mg/kg i.v. foram selecionados para teste em uma faixa de doses começando respectivamente a 0,02 e 0,05 mg/kg. Os resultados, expressos como inúmeros de respostas de contorção abdominal, estão mostrados na Figura 3. C6S-39 e C75-2 foram considerados já potentes a baixas doses de 0,02 e 0,075 mg/kg, respectivamente, onde eles inibiram as respostas de contorção abdominal em 38% e 28%, comparado com o veículo. Na dose de 0,08 mg/kg, C6S-39 inibiu totalmente a resposta a dor, indicando que seu IC_{50} estimado é de somente 0,03 mg/kg. A 0,1 mg/kg, C7S-2 inibiu 74% das respostas de contorção abdominal e erradicou totalmente respostas a dor já a 0,5 mg/kg. O IC_{50} calculados para o composto C7S-2 em dor visceral é de somente 0,09 mg/kg. Para comparação, neste modelo, morfina produziu um IC_{50} de 1,07 mg/kg, mostrando que C6S-39 e C7S-2 são certamente agentes analgésicos muito ativos 35 e 12 vezes mais potentes que morfina.

Em um estudo, o impacto da via de administração foi avaliado. Da maneira supradescrita, o IC_{50} do composto C7S-2 quando administrado i.v. foi considerado somente 0,09 mg/kg. Quando este composto foi administrado i.m., ele foi considerado potente já a 0,25 mg/kg com 35 % inibição das

respostas de contorção abdominal. A 0,5 mg/kg, a porcentagem de inibição subiu para 90 % e, a 1 mg/kg i.m., o composto abrogou completamente a resposta a dor. O IC_{50} calculado após administração i.m. é de cerca de 0,27 mg/kg. Quando
5 C7S-2 foi administrado p.o. ele já foi bastante potente (58% inibição) na menor dose testada de 10 mg/kg e inibiu 83 % das respostas de contorção abdominal a 20 mg/kg. O IC_{50} calculados após p.o. administração é de cerca de 6,6 mg/kg. Finalmente, este composto foi administrado subcutaneamente e
10 foi observado que tem um IC_{50} estimado de cerca de 1 mg/kg por esta via de administração. Este estudo mostra que, em todas as vias de administração testadas, este composto exemplar reteve atividade analgésica altamente potente.

Em um outro estudo, esta configuração experimental
15 foi usada para avaliar se derivados de sal manteriam a atividade dos compostos pais. Com este propósito, C7S-32 foi comparado com seu sal de HCl, e ambos os compostos foram testados a 4 e 10 mg/kg i.v. Deve-se notar que, a dosagem sendo como peso do composto por peso corpóreo do animal, os
20 animais administrados com o derivado de sal receberam de fato somente 90 % do composto pai. C7S-32 pai inibiu 38 e 100 % da resposta a dor a 4 e 10 mg/kg, respectivamente, enquanto seu sal inibiu 50 e 84% da resposta de contorção abdominal. Essas atividades analgésicas altamente similares
25 suportam a potência de derivados de sal.

Considerados juntos, esses resultados suportam a potente atividade analgésica dos compostos da invenção por meio inúmeras vias de administração.

EXEMPLO 18Efeito Analgésico na Dor Inflamatória

O propósito deste estudo é testar o atividade de anti dor inflamatória dos compostos. Dor inflamatória é nociceptiva por natureza, em que a sensação de dor é freqüentemente percebida por um período mais prolongado do que em dor aguda tal, elicitada no Exemplo 17. Em que em dor visceral, a atividade analgésica profilática dos compostos foi avaliada por até cerca de meia hora, no presente modelo a duração da atividade preventiva dos compostos contra dor aguda foi avaliada por até cerca de três horas. Dor inflamatória e edema da pata foram induzidos por injeção de carragena 2 % na pata traseira do animal.

Ratos Sprague Dawley machos (peso corpóreo médio 200 g, Harlan, Israel) foram transientemente sedados pela colocação em gelo seco enquanto duravam as injeções. Ratos foram injetados subcutaneamente, na região subplantar de uma pata (direita) com 0,1 mL de carragena 2 % w/v em salina estéril. A pata contralateral (esquerda) não foi injetada, já que os dados da literatura, confirmados por nossa própria experiência, mostraram que a injeção de 0,1 mL de salina normal não afetou medições de analgésico posteriores. Compostos testes foram, a menos que de outra forma declarados, administrados i.p. em uma única dose inicial de 3, 10 ou 20 mg/kg, e dose volumétrica de 5 mL/kg, imediatamente após a injeção de carragena. Os compostos selecionados foram também testados p.o. após gavagem oral. Animais tratados com veículo e celecoxib

foram usados como controles. Cada grupo de tratamento compreendeu pelo menos sete animais.

Antes da indução de dor inflamatória e três horas após a injeção, as reações dos animais ao estímulo de dor foram testadas em dois sistemas. Os primeiros estímulos foram térmicos e avaliados pelo Teste Plantar de acordo com Hargreaves, usando o Modelo de Ugo Basile 7370. A escala foi ajustada a uma intensidade de 50 unidades arbitrárias. O tempo de latência até o animal levantar uma pata como uma reação aos estímulos térmicos foi registrado tanto para patas traseiras inflamadas como não inflamadas. O segundo estímulo foi mecânico (tátil) e avaliado usando um Dynamic Plantar Sesthesiometer (Modelo Ugo Basile 73400-002). O sistema foi ajustado na força máxima de 50 gramas e a força aplicada foi gradualmente aumentada a uma taxa de 10 g/s. Finalmente, o impacto no edema da pata foi avaliado. A espessura da pata foi medida usando um medidor de espessura tipo dial (Spring-dial, manômetro de baixa pressão constante, Mitutoyo, TG/L-1, 0,01mm) e o volume da pata foi medido usando um pletismômetro (modelo #7150, Ugo Basile, Itália). No final do estudo, os animais foram eutanizados.

Os resultados são medidos como as diferenças entre as duas patas traseiras no tempo 0 e 3 horas, ambos como ΔLT , para o tempo de latência na parte térmica do estudo, e a $\Delta Force$ para a parte mecânica do estudo. O volume da pata é expresso como porcentagem de animais tratados com o veículo. Os resultados estão expressos como média $\pm SEM$ para cada grupo de tratamento e as diferenças entre esses grupos são

analisadas por análise de variância (ANOVA) seguido por teste de Tukey post hoc.

A administração de carragena λ 2 % induziu inflamação da pata localizada, caracterizada por inchaço e vermelhidão das patas. As patas de animais tratados com veículo praticamente dobraram de volume, comparadas com patas naïve (96 % inchaço em relação à linha de base). Antes da indução da dor inflamatória por injeção de carragena, a diferença no tempo de latência entre as patas traseiras após o estímulo térmico é de cerca de 0,9 segundo. Três horas depois, animais tratados com veículo apresentaram um ΔLT de 9,7 segundos entre a pata normal e lesada. Similarmente, os valores da linha de base para a diferença em força a ser aplicada entre as patas traseiras após estímulo mecânico é de cerca de 0,5 grama antes da indução da dor, ao passo que, três horas mais tarde, animais tratados com veículo apresentaram um $\Delta Force$ de 26 gramas entre a pata normal e a lesada.

Os compostos da invenção reduziram esses resultados apresentados na tabela seguinte são expressos como porcentagem de redução no inchaço da pata, ΔLT e $\Delta force$ de acordo com o parâmetro medido. Os resultados referem-se a tratamento i.p. com 10 mg/kg. Os resultados marcados com um asterisco referem-se a uma dose de 3 mg/kg, ao passo que dois asteriscos referem-se a 20 mg/kg. Celecoxib é incluído como referência.

Tabela 5: Inibição de Porcentagem de Respostas de Dor inflamatória.

Composto	Edema	Δ LT	Δ Force	Composto	Edema	Δ LT	Δ Force
Celecoxib	45 %	58 %	2 %	C6S-17 *	44%	60 %	37 %
C5S-2	48 %	43 %	8 %	C6S-18 **	48%	49 %	31 %
C5S-4	49 %	100 %	88 %	C6S-21 **	38%	44%	NA
C6S-1 **	48%	NA	NA	C7S-1	60 %	0 %	13 %
C6S-2	36 %	58 %	30 %	C7S-2 *	56 %	66 %	66 %
C6S-3	48 %	84 %	49 %	C7S-3	43 %	46 %	35 %
C6S-5	56 %	61 %	34 %	C7S-10	41 %	61 %	25 %
C6S-7	NA	54 %	41 %	C7S-13	34 %	0 %	6 %
C6S-9	NA	53 %	14 %	C6M-1	31 %	12 %	12 %
C6S-10 **	37 %	50 %	24 %	C6M-7	26 %	NA	NA
C6S-12	53 %	33 %	37 %	C6M-8	NA	45 %	20 %
C6S-16 **	31 %	69 %	6 %	C6M-9	49 %	75 %	27 %

Os resultados mostrados na tabela anterior confirmam que compostos da invenção têm atividade antiinflamatória e analgésica *in vivo* e demonstram que eles são pelo menos tão potentes quanto NSAID celecoxib conhecidos. Alguns dos compostos parecem mais ativos contra um aspecto específico medido neste modelo, ao passo que outros são altamente potentes em todos três parâmetros. Deve-se notar que celecoxib não foi efetivo em hiperalgesia mecânica, suportando a vantagem analgésica de certos compostos da invenção em relação a este medicamento comercialmente disponível. Por exemplo, compostos C5S-4, C6S-2, C6S-3, C6S-5, C6S-12, C6S-17, C7S-2, C7S-3 e C6M-9 são comparáveis ou superiores a celecoxib no que diz respeito a redução de edema e hiperalgesia térmica. Entretanto, eles são claramente superiores a este

medicamento de referência, com a inibição de hiperalgesia mecânica variando de 27 % a 88%, comparada com a falta de efeito (2 % inibição) de celecoxib. Compostos da invenção podem também vantajosamente substituir NSAIDs no que diz
5 respeito aos efeitos colaterais.

Os resultados obtidos por estes compostos estão mostrados na Figura 4. O painel A representa o inchaço da pata três horas após injeção de carragena e tratamento, como porcentagem em relação à linha de base. O painel B
10 representa a diferença em tempo de latência entre as patas, em segundos, após estímulos térmicos. O painel C representa a diferença em força que fará com que o animal retire sua pata lesada vs. controle, em gramas, após estímulos mecânicos. Um valor estatisticamente significativo de $p <$
15 0,05 está indicado na figura por um asterisco em relação ao grupo de tratamento relevante, ao passo que dois asteriscos indicam um valor p abaixo de 0,01.

Em um estudo adicional, compostos selecionados foram testados com relação à eficácia oral em uma faixa de
20 doses. C7S-2 foi já significativamente potente a 5 mg/kg p.o., reduzindo em 41 % o inchaço da pata, comparado com 50 % redução a 20 mg/kg p.o. C7S-10 foi altamente efetivo a 30 mg/kg p.o., inibindo 60 % de inchaço da pata, sem um melhor efeito antiinflamatório a doses mais altas. Esses
25 resultados indicam que neste modelo e configuração experimental, compostos não poderiam atingir mais que cerca de 60 % de redução no inchaço da pata. Este estudo específico suporta, conforme previamente observado no

modelo de dor visceral, que os compostos da invenção são efetivos por várias vias de administração.

EXEMPLO 19

Efeito Analgésico em Dor Neuropática

5 Dor neuropática, associada com dor crônica, difere de dores visceral e inflamatória previamente avaliadas, associadas com dor aguda. Dor aguda e dor crônica diferem em suas etiologias, patofisiologia, diagnóstico e tratamento. Dor aguda é nociceptiva por
10 natureza e ocorre após estímulo químico, mecânico e térmico receptores de dor A-delta e C-polimodal. Dor aguda é autolimitante, e desaparecerá em curto tempo após a lesão inicial. Dor crônica, por outro lado, é contínua e pode persistir por vários anos após a lesão inicial. Ela é
15 produzida por dano ou mudanças patológicos no sistema nervoso periférico ou central. Dor neuropática tende ser somente parcialmente responsiva a terapia de opióide. Medicamentos ativos contra certos tipos de dor aguda tais como dor visceral e dor inflamatória e, portanto, não são
20 necessariamente efetivos contra dor neuropática.

A atividade analgésica de compostos da invenção foi avaliada em um modelo de dor neuropática induzida por constrição (CCI). Uma monopatía periférica foi induzida na pata traseira direita de ratos após uma constrição crônica
25 do nervo ciático de acordo com Bennet et al. [Bennet, GJ. & Xie; Y-K., Pain 33: 87-107; 1988]. O desenvolvimento de aldina mecânica foi monitorado usando um Dynamic Plantar Sesthesiometer descrito no Exemplo 18. Este aparelho é uma

versão automatizada do teste de filamentos clássico de von Frey.

Os valores da linha de base pré-cirurgia foram avaliados como a média de dois valores pré-cirurgia. Uma vez os valores da linha de base são estabelecidos, os animais foram cirurgicamente preparados pela constrição do nervo ciático direito com ligaduras soltas de tripa de gato 4-0 crômica. No dia 11 pós-operação, os animais que desenvolveram alodina mecânica foram arbitrariamente alocados a vários grupos de tratamentos com base nos valores pré-cirurgia.

O projeto foi aleatorizado, realizado de uma maneira mascarada com relação a se medicamento ou veículo estava sendo dado. Ratos Sprague Dawley machos (peso corpóreo médio 240 g, Harlan, Israel), foram aclimatizados naturalmente a um equipamento de teste comportamental antes do teste. No dia do teste, os animais, pelo menos seis por grupo de tratamento, foram administrados com os compostos e controles a uma dosagem em volume de 5 mL/kg. Quinze minutos mais tarde, os estímulos mecânicos foram aplicados e a força, medida em gramas, que causa uma resposta de retirada para cada uma das patas traseiras ipsilateral e contralateral foi avaliada.

Os resultados estão expressos como a média $\pm$ SEM para cada grupo de tratamento, e as diferenças entre esses grupos são analisadas por análise de variância (ANOVA) seguida por teste de Tukey post hoc. Um valor de $p < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo. Em seguida, a

diferença na força a ser aplicada na pata lesada comparada com a pata normal foi calculada. Δ force, expressa em gramas, foi medida na linha de base e 1 e 4,5 horas após o tratamento.

5 Os resultados estão apresentados na Figura 5, onde Δ Force em gramas é para cada tratamento. O painel A diz respeito a C7S-2 que foi testado na faixa de 0,005 a 0,5 mg/kg i.v. e o painel B diz respeito a C7S-10 que foi testado na faixa de 0,2,5 a 2 mg/kg.i.v.

10 A Δ force entre as patas na linha de base foi de cerca de 14,8 gramas para todos grupos de tratamento. Animais administrados com o veículo somente apresentaram uma redução menor, porém significativa, na Δ Force com o tempo. Quatro horas e meia após a administração do veículo,
15 houve uma redução de 25 % na Δ Force, comparada com a linha de base. Animais tratados com doses baixas de 0,005 mg/kg C7S-2 ou 0,25 mg/kg C7S-10 apresentaram uma diminuição significativa em Δ force com o tempo, significando uma clara melhoria na pata lesada. Quatro horas e meia após a
20 administração do composto, animais tratados com C7S-2 apresentaram 58%, 67 %, 84% e 92 % de inibição do comportamento de dor (expressos em Δ force), comparado com linha de base para as doses de 0,005, 0,01, 0,025 e 0,5 mg/kg, respectivamente. No último ponto de tempo, tanto
25 0,25 quanto 2 mg/kg de C7S-10 abrogaram totalmente a resposta a dor, que eles já tinham reduzido em 70-80 % uma hora após administração do composto.

Esses resultados indicam que compostos da

invenção têm uma ampla faixa de atividades analgésicas, que incluem o tratamento de dor crônica, tal como induzida no presente modelo.

EXEMPLO 20

5 Efeito em EAE remitente-recorrente induzida por PLP

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (RAE), também denominado Experimental Allergic Encephalomyelitis, é um modelo animal de Esclerose múltipla (MS). Various EAE
10 modelos são conhecidos na tecnologia, dependendo do método de indução, a tensão do animal e o antígeno empregado para induzir a doença. EAE é uma doença autoimune aguda ou crônica-recorrente, adquirida inflamatória e demeliante. Diferentes formas de EAE parece muito de perto com várias
15 formas e estágios de MS de inúmeras maneiras.

Embora Proteína Mielina Básica (MBP) e Glicoproteína Mielina Oligodendrócita (MOG) sejam usadas para induzir a fase águia ou a forma progressiva crônica da doença, proteína proteolipídeo (PLP) induz um tipo
20 remitente recorrente de desordem, que se parece mais com o padrão inicial do resultado de neurodéfícite em pacientes MS.

Camundongos SJL fêmeas (6 semanas de idade, Harlan, Israel) foram administrados s.c. em ambos os
25 flancos com 0,2 mL/camundongo de adjuvante de Freund emulsificado contendo 125 µg de PLP e 300 µg de Mycobacterium Tuberculosis. Imediatamente após, os camundongos foram administrados i.p. com 0,3 mL/camundongo

de fosfato de salina tamponada (PBS) contendo 600 ng de toxina pertussis. A mesma quantidade da toxina foi injetada novamente 48 horas depois. Os animais foram pesados e clinicamente avaliados diariamente e classificados de acordo com o sistema de pontuação seguinte. 0 - sem anormalidade; 1 - fraqueza nas pernas; 2 - cauda frouxa; 3 - cauda frouxa e fraqueza nas pernas traseiras; 4 - paralisia parcial nas pernas traseiras; 5 - paralisia nas pernas traseiras e paralisia parcial das pernas dianteiras; 6 - paralisia das pernas dianteiras; e 7 - estado moribundo.

O início de ação da doença foi definido quando os animais puderam ser clinicamente classificados: 1 ou mais (de um modo geral entre o dia 7 a 10 da introdução da doença). O primeiro pico de doença foi definido como um aumento de pelo menos uma unidade da classificação sustentada por pelo menos dois dias consecutivos após o animal ter sido injetado com os agentes de indução da doença. A remissão foi obtida quando os animais demonstraram uma redução de pelo menos 50 % da classificação do pico máximo e estabilizaram na nova classificação por pelo menos 2 dias. O tratamento foi iniciado no início da ação da doença, e veículo ou compostos foram administrados diariamente por 10 dias na dosagem em volume de 5 mL/kg. Um grupo controle adicional foi composto de animais não tratados: Cada grupo de tratamento compreendeu pelo menos 8 camundongos. Os animais foram acompanhados por até dois meses e, durante este período,

dois ou três relapsos menores foram observados após o primeiro pico inicial da doença.

No final do estudo, os camundongos foram eutanizados. Medulas espinhais, baços e cérebros foram removidos e fixados em solução de formaldeído 4% antes da avaliação histológica.

Os resultados são expressos como a média $\pm$ SEM e a diferenças entre os grupos de tratamentos são analisados por análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de Tukey post hoc teste: um valor de $p < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo.

Os resultados relativos à administração de 5 mg/kg p.o. e 10 mg/kg i.p. do composto C7S-2 estão apresentados na Figura 6 onde a classificação clínica média é colocada em gráfico em função do dia desde o primeiro tratamento. Os animais tratados com veículo apresentaram um padrão similar ao dos animais não tratados (dados não mostrados). Conforme pode-se ver na Figura 6, C7S-2 obteve efeitos significativos, primeiro ele reduziu a classificação clínica e reduziu a duração do primeiro pico da doença e, segundo, ele praticamente impediu completamente a ocorrência dos relapsos. A classificação clínica geral no primeiro pico da doença foi de $3,63 \pm 0,25$ para animais tratados com veículo. Este resultado foi reduzido para $2,78 \pm 0,15$ para animais tratados com C7S-2 a 5 mg/kg p.a. e para $2,43 \pm 0,26$ para animais tratados com 10 mg/kg i.p. Esta tendência (respectivamente 23 % e 33 % de redução na classificação clínica média no pico comparado com veículo)

é significativamente intensificada no segundo pico da doença (isto é, primeiro relapso) onde animais tratados com o veículo ainda apresentam uma classificação clínica média bastante alta de $3,14 \pm 0,48$, ao passo que C7S-2 p.o. reduz este resultado para $1,25 \pm 0,41$ e C7S-2 i.p. ainda mais para $0,57 \pm 0,11$. Quando expressos em porcentagem de redução comparados com veículo, os valores de 60 % e 82 % de redução na classificação clínica média para administração p.o. e i.p., respectivamente, deixam claro que o efeito imunomodulatório é altamente potente.

Em 23 dias de tratamento, o AUC para o animais tratado com veículo foi de $54,13 \pm 9,58$, ao passo que foi de somente $28,13 \pm 5,74$ para os animais tratados com C7S-2 a 5 mg/kg p.o., e de somente $19,43 \pm 2,51$ para os animais tratados com 10 mg/kg i.p. Assim, no período do estudo, C7S-2 reduziu a severidade geral da doença (expressa em AUC) em 48% quando administrado p.o., e em 64% quando administrado i.p.

Esses resultados demonstram que os compostos da invenção não têm somente efeitos antiinflamatórios em molelos relativamente agudos, mas também fortes potenciais imunomoduladores em doenças autoimunes crônicas, exemplificado neste modelo de esclerose múltipla. Esses resultados podem também indicar potente atividade neuroprotetora, uma vez que a degradação neural, perda axonal, neuroinflamação e demielinação do nervo são características marcantes desta doença.

EXEMPLO 21

Efeito em CFA Artrite Reumatóide Induzida

O propósito deste estudo é avaliar a atividade antiinflamatória e analgésica de compostos da invenção em um modelo de dor crônica resultante de deformação da articulação iniciada por inflamação, em que o adjuvante de Freund Completo (CFA) é usado para induzir uma situação similar à artrite reumatóide em seres humanos.

Ratos Lewis fêmeas (125 g peso corpóreo médio, Harlan, Israel), pelo menos oito por grupo de tratamento, foram usados neste estudo. CFA foi preparado por combinando 100 mg de Mycobacterium Tuberculosis (Difco) com 5 mL de adjuvante de Freund incompleto e moendo por cerca de 3 minutos a mistura resultante até que fosse obtida uma suspensão amarronzada. A suspensão de CFA foi administrada s.c. à base da cauda, 0,2 mL/animal. Três testes foram realizadas para avaliar a dor e inflamação causada pela doença. Esses testes foram realizados antes da injeção de CFA para estabelecer a linha de base e 14, 21 e 28 dias depois da indução da doença. Os compostos da invenção foram administrados diariamente durante quatorze dias p.o. a uma dose de 10 mg/kg começando no dia 14 após início de ação da doença. Um grupo de animais tratados com veículo somente a 5 mL/kg serviu como controle.

Os parâmetros monitorados foram da maneira detalhada no Exemplo 18 e incluem edema da pata e vermelhidão, e a resposta ao estímulo de dor térmica e mecânica. No final do período de tratamento os animais foram eutanizados. As patas foram cortadas e armazenadas em

uma solução de formalina 4 % até a avaliação histopatológica.

As diferenças entre os vários grupos de tratamentos entre a severidade dos sinais clínicos, expressas por inchaço e vermelhidão da pata, bem como as diferenças nas respostas a dor, expressas pelo Tempo de latência (segundos) e Força (g) necessários para observar a retirada da pata após estímulo térmico e mecânico e, finalmente, o dano no tecido, expressos pelas classificações histológicas, foram comparados usando análise de variância ANOVA seguido por Teste-t post hoc. Um valor de $p < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo.

A classificação clínica média relativa ao edema foi a iniciação do tratamento no dia 14 similar aos animais tratados com veículo, $6,00 \pm 1,18$ e, para o animais tratados com 10 mg/kg p.o. de C7S-2, $5,86 \pm 1,70$. Após uma semana de tratamento no dia 21, a diferença na classificação clínica média foi de 1,89 unidade em favor de tratado animais com C7S-2. Após duas semanas de tratamento, a classificação clínica para os animais tratados com veículo foi altamente similar à linha de base, com uma média de $6,67 \pm 1,85$, ao passo que tratado animais com C7S-2 apresentaram uma classificação significativamente reduzida de somente $3,29 \pm 0,97$, representando uma diminuição de 44% na classificação clínica, comparada com primeiro dia de tratamento. Similarmente, quando se compara o Tempo de latência ou Força necessária para um animal levantar uma pata após

estímulos térmicos e mecânicos nos dias 14 e 28, observou-se que animais tratados com veículo apresentaram uma ligeira piora no final do estudo, com uma Latência que foi reduzida em cerca de 2 segundos após estímulos térmicos e uma Força
5 que foi reduzida em 2,6 gramas à medida que os estímulos mecânicos necessários para elicitar uma resposta de retirada. Por outro lado, animais que receberam 10 mg/kg p.o. C7S-2 foram notavelmente tratados, expresso por ambos os parâmetros. A Latência foi prolongada por cerca de 5
10 segundos, representando acima de 32 % de aumento em relação aos valores da linha de base do dia 14, e a Força necessária para elicitar uma resposta de retirada foi aumentada em 11,1 gramas, que representa cerca de 63 % de aumento em relação à linha de base.

15 Esses resultados confirmam que compostos da invenção têm fortes atividades antiinflamatórias e imunomoduladoras, que podem ser aplicadas a uma ampla faixa de condições.

EXEMPLO 22

20 Efeito na Doença do Intestino Inflamatório
Induzida por TNBS

O propósito deste estudo é testar a atividade terapêutica de compostos da invenção em um modelo de doença do intestino inflamatório (IED). Vários aspectos da doença
25 podem ser estudados dependendo do agente usado para indução. Por exemplo, a administração oral de dextran sulfato sódio (DSS) causa um dano na célula epitelial inicial, seguido pelo desenvolvimento de colite e, eventualmente, por um

reparo mucosal relativamente lento. A doença elicitada em um modelo como esse é inicialmente mediada por imunidade inata por administração retal de ácido trinitrobenzossulfônico (TNBS), a interrupção inicial da
 5 barreira epitelial leva à ativação das células imunes intestinais e a doença é basicamente mediada pela imunidade adquirida, em particular para células T. Este último modelo compartilha inúmeras características com doença de Crohn humana, que acredita-se ser decorrente de resposta imune do
 10 ajudante 1 desregulado.

Camundongos Balb/C fêmeas (peso corpóreo médio 20 g, Harlan, Israel) foram levemente sedados e desafiados retalmente, por instilação com 70 µL de TNBS 2,5 % (Sigma) dissolvidos em etanol 50 % para induzir inflamação
 15 intestinal e colite. Os animais foram pesados antes do início do estudo e o tratamento foi administrado i.p. diariamente por seis dias a 20 mg/kg e dosagem em volume de 5 mL/kg. Durante o período de estudo de até 7 dias, os seguintes parâmetros foram diariamente monitorados e
 20 registrados: peso corpóreo, presença de sangue nas fezes e consistência das fezes. Essas observações são classificadas de acordo com a Tabela 6 [Murthy S.N. et al., Dig. Dis. Sci. 38: 1722-34, 1993].

Tabela 6: Critérios para Classificação do Índice
 25 de Atividade da Doença (DAIS[#]) de MD.

Score	Perda de peso (%)	Consistência das fezes *	Sangue Oculto ou Hemorragia Grosseira
-------	-------------------	--------------------------	---------------------------------------

0	Nenhuma	Normal	Negativa
1	1-5	Fezes soltas	Negativa
2	5-10	Fezes soltas	Sangue oculto nas fezes Positivo
3	10-15	Diarréia	Sangue oculto nas fezes Positivo
4	>15	Diarréia	Sangramento Grosseiro

DAI-(Classificações combinadas de perda de peso, consistência das fezes e sangramento)/3.

* Fezes normais - pelotas bem formadas; fezes soltas - fezes pastosas que não gruda no ânus; e diarréia - fezes líquidas que grudam no ânus.

No último dia do estudo, os animais foram eutanizados. O abdome foi aberto e o cólon foi seccionado ao nível do caecum e do rectum. O cólon foi pesado e seu comprimento foi medido. Toda a coluna foi excisada, dividida longitudinalmente e examinada com lentes de aumento. Qualquer dano visível foi registrado e classificado em patologia grosseira de acordo com Wong [Wong et al., J. Pharm. Exp. Ther. 274: 475-80, 1995].

A saber, uma classificação 0 indica nenhum dano, 1 indica hiperemia localizada e/ou edema, 2 indica pelo menos dois sítios de hiperemia e/ou edema, 3 indica erosão localizada, 4 indica úlcera localizada e 5 indica tanto uma sítio de erosão como uma úlcera que estende-se mais que 2 cm ao longo do cólon, ou pelo menos dois sítios de erosão ou úlcera. Finalmente, todo o cólon foi fixado em formaldeído 4% para avaliação histopatológica.

O resultado clínico e observações patológicas grosseiras foram analisados usando: análise de variância (ANOVA) seguido por teste de Fisher post hoc. Um valor de $p < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo.

5 Cada grupo de tratamento compreendeu pelo menos sete animais. Os grupos seguintes serviram como controles negativos: animais naive, animais Sham que receberam 70 μ L de etanol 59 % sem TNBS, e animais não tratados e tratados com veículo desafiados com TNBS. Sulfassalazina é um
10 medicamento antiinflamatório padrão usado para o tratamento de colite ulcerativa branda a moderada e doença de Crohn, e como terapia adjuntiva no tratamento de colite ulcerativa severa. Este medicamento é também usado para o tratamento de desordens não relacionadas a IBD, tais como artrite
15 reumatóide e espondilite anquilosante. O efeito colateral reconhecido deste medicamento é sua hepatotoxicidade mediante tratamento crônico.

Os resultados foram expressos como porcentagem peso corpóreo da linha de base no Dia I e estão
20 representados na Figura 7. Animais nativos e Sham apresentaram um padrão similar e mantiveram durante o período do estudo seu peso corpóreo original com flutuações desprezíveis, não excedendo 1 %. Animais não tratados e tratados com veículo foram similarmente afetados pela
25 exposição retal a TNBS e apresentaram uma perda regular no peso corpóreo de cerca de 10 % já um dia após indução por IBD, e de 16 % no Dia 6. Animais tratados com 10 mg/kg de sulfasalazina apresentaram uma perda transiente de 10 % em

peso corpóreo um dia após instilação de TNBS. Após 3 dias de tratamento, a perda em peso corpóreo cessou ou foi interrompida, e os animais voltaram ao peso normal no Dia 6. Animais tratados com 20 mg/kg de compostos C6S-3 e C6S-9 foram significativamente protegidos de perda de peso e mortalidade. Animais tratados com C6S-3 apresentaram uma perda transiente de apenas cerca de 5 % em peso corpóreo um dia após instilação de TNBS, ao passo que animais tratados com o composto C6S-9 se comportaram como o grupo tratado com sulfasalazina. Após 4 dias de tratamento, os animais tratados com o composto C6S-3 já recuperaram o peso normal.

A doença do intestino inflamatório desenvolvida neste modelo foi bem severa, com a mortalidade atingindo 60 % no grupo dos trinta animais não tratados durante o período do estudo. Os compostos da invenção, C6S-3 e C6S-9, bem como o controle positivo, sulfasalazina, reduziu drasticamente a mortalidade para 7 % (um dos quatorze animais); 0 % e 0 %, respectivamente.

Esses resultados demonstram que compostos da invenção têm atividade antiinflamatória e gastro-protetora *in vivo* em um modelo de doença do intestino inflamatório. Os compostos são pelo menos tão potentes quanto o medicamento atualmente usado, sulfasalazina. Efeitos colaterais de sulfasalazina são bem conhecidos, e os compostos da invenção podem vantajosamente substituí-los. Além do mais, esses resultados indicam que os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de desordens que têm etiologia autoimune.

EXEMPLO 23

Efeito na Hipersensibilidade Tipo Atrasada
Induzida por Oxazolona

A reação de hipersensibilidade tipo atrasada
 5 (DTH) é mediada pelo braço celular do sistema imune. Aplicação dérmica de um indutor, cuja natureza pode variar, elícita uma resposta que de um modo geral inclui induração, inchaço e infiltração monócítica no sítio da lesão em 24 a 72 horas. O presente estudo testa atividade imunoregulatória
 10 de compostos da invenção em DTH induzida por oxazolona.

Camundongos ICR machos (peso corpóreo médio 20-25 g, Harlan, Israel) foram anestesiados usando uma mistura de 35 mg/kg de cetamina e 8 mg/kg xilazina. O abdome dos animais sedados foi raspado, e os animais foram
 15 sensitizados por aplicação tópica de oxazolona 2 % em acetona:óleo de sésamo (4:1 volume por volume), 100 µL no abdômen raspado e 5 µL a cada pata. Cinco dias depois os camundongos sensitizados foram anestesiados novamente e seu ouvido direito desafiado com 10 µL de oxazolona 1 %.
 20 Imediatamente antes deste desafio, o veículo (5 mL/kg) ou compostos teste foram administrados i.v. Cada grupo de tratamento compreendeu pelo menos 5 animais. A espessura do ouvido foi medida 24 e 48 horas após o desafio usando um micrômetro. A diferença na espessura do ouvido ($\Delta_{\text{Espessura}}$)
 25 entre o ouvido desafiado e não desafiado foi calculada. O $A_{\text{Espessura}}$ médio e SEM foram calculados em cada dia após o desafio (linha de base) para todos os grupos de tratamento. Os resultados estão reportados na Tabela 7 seguinte.

Tabela 7: Δ Espessura em DTH.

	Diferença na espessura da orelha (x 10 ⁻² mm)					
	Linha de base		Dia 1		Dia 2	
	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM
Tratamento						
Não tratado	3,76	0,01	11,50	0,14	11,80	10,14
Veículo	3,62	0,07	10,96	1,15	8,50	0,27
C6S-3 (2 mg/kg IV)	3,76	0,17	8,64	0,17	5,78	0,36
C7S-2 (0,5 mg/kg IV)	3,66	0,07	8,18	0,51	5,90	0,34

Animais não tratados e tratados com veículo apresentaram um padrão similar de aumento em Δ Espessura após desafio com oxazolona dos animais sensíveis, implicando em uma piora do estado imune da orelha desafiada. Um dia após o desafio, os animais tratados tanto com 2 mg/kg i.v. C6S-3 quanto 0,5 mg/kg i.v. de C7S-2 já apresentaram uma diminuição no Δ Espessura, representando 25 % e 29 % de inibição, comparado com animais não tratados. No segundo dia após o desafio, esta tendência foi significativamente intensificada e ambos os compostos reduziram o Δ Espessura em mais de 50 %, implicando uma melhoria do ouvido desafiado nesses grupos tratados.

Esses resultados demonstram que os compostos da invenção têm atividade imunomodulatória em modelos a curto prazo de desregulação imune.

EXEMPLO 24

Segurança

No presente estudo, o impacto de compostos da invenção no sistema nervoso central foi medido monitorando

a temperatura do corpo, catalepsia e atividade locomotora espontânea de roedores. Essas atividades são parte dos ensaios TETRAD que são indicativos, se todos os parâmetros forem afetados, de atividade mediada por CB₁.

5 Camundongos machos ICR (peso corpóreo médio 25 g, Harlan, Israel) foram administrados com os compostos da invenção i.v. a uma dose de 2 mg/kg e a uma dose de volume de 5 mL/kg. O canabionóide psicoativo HU-210 foi usado como controle positivo na dose 100 vezes inferior de 0,02 mg/kg

10 i.v. As medições seguintes foram feitas começando de 15 minutos depois da administração do composto. Todos os testes foram completados para cada animal em aproximadamente 10 minutos. A temperatura retal foi monitorada usando uma sonda transmissora (YSI modelo 400,

15 USA). A locomoção espontânea foi avaliada usando a metodologia de campo aberto. O número de quadrados cruzados pelos animais foi registrado e analisado em um período de três minutos. No final do teste de campo aberto, os animais foram testados pelos sintomas de catalepsia. Isto foi

20 realizado forçando gentilmente o animal a ficar nas suas patas traseiras quando suas patas dianteiras eram mantidas em uma viga elevada. O tempo para o animal descer da viga foi medido sem segundos. Um animal normal sai da viga imediatamente, ao passo que o animal cataléptico tende

25 permanecer na viga. Quanto mais tempo o animal inclina-se na viga, tanto mais cataléptico ele é. O comportamento dos animais foi então avaliado no labirinto mais elevado. O labirinto mais elevado consiste em dois braços abertos e

dois braços que são encerrados por paredes altas (braços de 30 x 10 cm, altura da parede 20 cm). O labirinto mais elevado é normalmente elevado 80 cm acima do piso. O camundongo é colocado na ponta do labirinto voltada para um
5 braço aberto, e o tempo gasto nos diferentes compartimentos do labirinto (braços abertos, braços fechados e área central) são medidos para os 5 minutos seguintes. Os resultados são expressos como porcentagem do tempo gasto nos braços abertos, animais normais preferindo permanecer
10 nos braços fechados do labirinto. Finalmente, os animais foram gentilmente tocados por um observador cego. Para o grupo de tratamento, e sua sensibilidade classificada de acordo com a escala seguinte: 0 não sensível, 1 sensível e 2 altamente sensível. Os resultados são expressos como a
15 média $\pm$ SEM. No final do estudo, os animais foram eutanizados.

Nenhum dos C5S-1, C5S-2, C6S-2, C6S-3, C6S-5, C6S-7, C6S-8, C7S-1, C6M-7 e C6M-9 apresentou atividade canabimiméticas adversas em nenhum dos parâmetros
20 monitorados na dose de 2 mg/kg i.v. HU-210, que serviu como um controle na dose 100 vezes inferior, confirmado a validade desses modelos para a avaliação da atividade psicomimética relacionada a CB1.

Por exemplo, durante um período de três minutos,
25 animais naive cruzaram em média $73,38 \pm 13,69$ quadrados, e os animais tratados com veículo apresentaram um comportamento altamente similar, com uma média de $75,63 \pm 6,24$ quadrados cruzados. Os compostos da invenção não

afetam espontaneamente a atividade locomotora e o composto mais "ativo", C6S-3, diminui de forma não significativa o número de quadrados cruzados em apenas 13 %, com uma média de $65,80 \pm 7,04$.

5 Para comparação, animais injetados com o controle psicoativo M-210 a uma dose 100 vezes inferior apresentaram uma atividade locomotora significativamente prejudicada e cruzaram mais de 50 % menos quadrados, com uma média de apenas $32,33 \pm 10,21$.

10 Similarmente, animais naive e animais tratados com veículo tiveram uma temperatura retal de $38,68 \pm 0,25$ °C e $38,88 \pm 0,11$ °C, respectivamente. Os compostos da invenção não afetaram as temperaturas retais dos animais e o composto mais "hipotérmico", C7S-1, diminuiu de forma não
15 significativa a temperatura em cerca de $1,2$ °C, com uma média de $37,45 \pm 0,39$ °C, que constitui uma temperatura do corpo normal. Para comparação, HU-210 a $0,02$ mg/lcg i.v. causou hipotermia estatisticamente significativa, com uma queda de cerca de 2 °C a $36,73 \pm 0,29$ °C.

20 Os compostos da invenção não causaram comportamento cataléptico. A falta de atividade relacionada a CB₁ central foi confirmada pelo fato de que todos os animais tratados com o composto a preferência normal com relação aos braços abertos do labirinto, e gastaram mais de
25 25 % de seu tempo nos braços abertos. Para comparação, animais tratados com o veículo gastaram mais de 15 % do tempo nos braços abertos, ao passo que animais injetados com HU-210 gastaram significativamente mais tempo, com uma média de

praticamente 41 %. Finalmente, nenhum dos compostos testados fez a sensibilidade tocar, um parâmetro que indica falta de atividade relacionada a CB₁ periférica, ao passo que animais injetados com HU-210 foram classificados em 5 média acima de 1, mostrando certa sensibilidade tátil.

O composto C7S-17 foi testado em doses crescentes variando de 10 a 40 mg/kg i.v. Na mais alta dose testada, o único parâmetro que foi ligeiramente afetado pela administração do composto foi a temperatura retal, que foi 10 0,5 hora após a injeção cerca de 0,9°C abaixo dos controles. Ainda a média de 37,84 ± 0,62°C obtida para este grupo é considerada dentro de uma faixa normal, e a queda não é estatisticamente significativa. Três horas após injeção, animais administrados 40 mg/kg de C7S-17 voltaram para a 15 linha de base.

Assim, compostos da invenção são desprovidos de efeitos canabimiméticos deletérios a um dose onde o benefício terapêutico foi previamente apresentado. Além disto, compostos da invenção são pelo menos 100 vezes mais 20 seguros que o controle psicoativo HU-210. Finalmente, é interessante notar que alguns dos compostos testados foram previamente considerados cegar o receptor hCB₁, com IC₅₀ e K na faixa nanomolar. A despeito dessas observações relativas à afinidade por hCB₁, estes compostos parecem desprovidos de 25 atividade canabimimética nos ensaios supramencionados.

EXEMPLO 25

Tolerância

Uma outra preocupação freqüentemente associada com

compostos canabinóide é o desenvolvimento de tolerance com relação ao efeito positivo do composto, implicando tanto em uma diminuição na eficácia com o tempo quando, ao contrário, uma necessidade de aumentar a dose que está sendo administrada para manter um nível de eficácia similar. A fim de certificar que compostos da invenção não causam o desenvolvimento de tolerância, eles foram testados após administração repetida no modelo de Dor visceral previamente descrito.

Resumidamente, os compostos da invenção foram administrados a 10 mg/kg i.p. diariamente por 10 dias e sua atividade analgésica foi testada no dia 11, como descrito no Exemplo 17 (a saber a 2 mg/kg i.v.). Morfina, um composto analgésico conhecido por induzir tolerância, foi usado como o controle. Cada grupo de tratamento compreendeu 10 animais. No dia 11, animais tratados com veículo apresentaram em média $29,75 \pm 1,09$ de respostas de contorção abdominal. Animais repetidamente administrados com morfina por 10 dias apresentaram em média $9,60 \pm 2,85$ de respostas de contorção abdominal, quando desafiados com ácido acético no dia 11, ao passo que animais repetidamente administrados com C7S-2 foram ainda altamente responsivos à atividade analgésica do composto no dia 11 com $2,45 \pm 1,49$ de respostas de contorção abdominal. Em outras palavras, morfina que eliminou totalmente a resposta à dor quando administrada uma vez a 2 mg/kg perdeu a atividade com repetidas administrações e reduziu a resposta a dor em apenas 68% no 11º dia de administração. Por outro lado,

C7S-2 que também inibiu 100 % das respostas de contorção abdominal, quando administrado uma vez a 2 mg/kg, reteve sua potência após repetidas administrações com uma redução duradoura de 92 % na resposta à dor.

5 Esses resultados demonstram que os compostos da invenção não induzem o desenvolvimento de tolerância, suportando sua segurança.

Até o ponto necessário para entender ou completar a revelação da presente invenção, todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui mencionados são expressamente incorporados na sua íntegra pela referência a eles no mesmo ponto que se cada um tivesse sido individualmente incorporado

10

Embora a presente invenção tenha sido descrita com relação a várias modalidades específicas apresentadas da mesma por questão apenas de ilustração, tais modalidades especificamente reveladas não devem ser consideradas limitantes. Muitas outras tais modalidades ocorrerão aos versados na técnica com base na revelação do requerente aqui apresentada, e os requerente propõem que esta fique delimitada somente pelo espírito e escopo de sua invenção definida nas reivindicações anexas.

15

20

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Yacovan, Avihai

Grynspan, Flavio

Aizikovich, Alexander

Brody, Marcus Stephen

Bar-Joseph, Avi

Meilin, Sigal

<120> "DERIVADOS DE BENZOFURANO COM ATIVIDADES TERAPÊUTICAS"

<130> PRS2/019 PCT

<150> US 60/685.374

<151> 31-05-2005

<160> 16

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 1

ttccggtttct cgtggtcact t

21

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 2

agcgctgagg ttttcctgaa

20

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 3

acactcctta gtcctcggcc a

21

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 4

ccatcagagg caaggaggaa

20

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 5

gccctttgct atggtgtcct t

21

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 6

tccctgggtt ctcttcccaa

20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 7

ttccaggtgc acacaggcta

20

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 8

gcacgctgag tacctcattg g

21

<210> 9

<211> 17

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 9

tcacagttgc cggctgg

17

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 10

tctttgggac acctgctgct

20

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 11

aaggactcaa atgggctttc c

21

<210> 12

<211> 23

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 12

cctcattctg agacagaggc aac

23

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 13

tcgccattgc caaggagtag

20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 14

ggtcacccca tcagatggaa

20

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 15

ggttgtctcc tgcgacttca a

21

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Oligonucleotídeo de DNA de fita simples

<400> 16

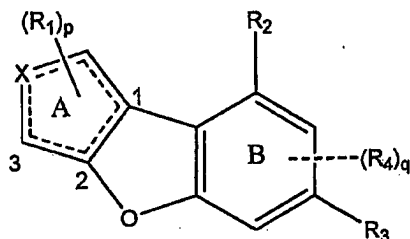
gtaggccatg aggtccacca

20

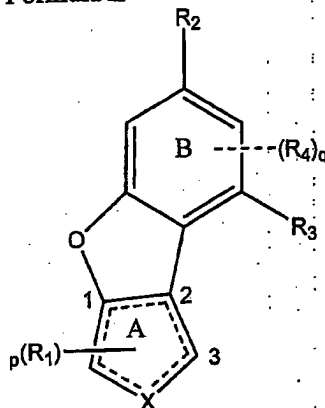
REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (I) ou (II):

Fórmula I



Fórmula II



CARACTERIZADO pelo fato de que:

5 -----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$ em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em

10 a) um halogênio;

b) um carbonila;

c) um arila;

d) R_a em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um alquila C_1-C_8 saturado ou insaturado, reto ou ramificado substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N; O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, $OC(O)OR$, $C(O)OR$, $OC(O)R$ e $OC(O)N(R')_2$, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C_1-C_6 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, alquila C_1-C_6-OR' , alquila $C_1-C_6-(OR')_2$, alquila $C_1-C_6-C(O)OR'$, e C_1-C_6

$1-C(O)N')_2$, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_6 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

5 f) um oxima; e

g) $N(R')_2$, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

10 a) R_a ou R_c em que R_a e R_c são da forma previamente definida; e

b) $OR''Z$, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $C(O)$, R_e e $C(O)R_e$ em que R_e é um alquila C_1-C_8 reto ou ramificado, saturado ou insaturado,
 15 e Z é selecionado do grupo que consiste em ON_2 , um halogênio, $P(O)(O)_2$, SR' , $S(O)R'$, $S(O)(O)R'$, $N(R')_2$, em que R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e
 20 S;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $C(O)OR'''$, $C(O)R'''$, CN e NO_2 , em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um,
 25 alquila C_1-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

b) um alquila C_2-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por

um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C_1-C_{12} reto ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

5 d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um alquila C_1-C_6 reto ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila;

10 e

R_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO_2 e NH_2 ; e q é um número inteiro de 0 a 2;

e estereoisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou
15 solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos;

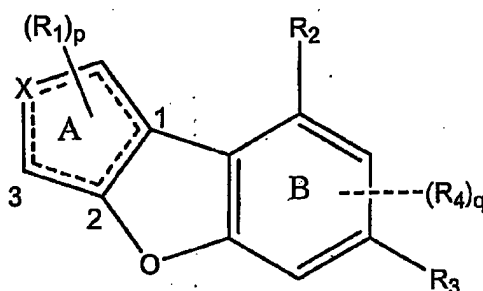
com a condição de que A não é um anel fenila e que, nos compostos da fórmula (I):

(a) quando n for 1, R_1 não é um fenila na posição C_2 ; (b) quando n for 2, e R_1 em C_2 for isopropila, então R_1
20 em C_5 é um outro sem ser metila; e

(c) quando n for 2, R_1 é metila e hidroxila em C_3 e isopropenila em C_6 , então R_2 é outro sem ser OH, OCH_3 e $OC(O)CH_3$; e que nos compostos da fórmula (II) quando n for 2, e R_1 em C_2 é isopropila então R_1 em C_5 é outro sem ser
25 metila.

2.Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de que é representado pela estrutura da fórmula (I):

Fórmula I



3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C₁ e C₂ ou C₃ e C₄, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH₂, R, OR e C(O)OR; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, R_c, OR, OR''Z, OC(O)R_b, OR_b e OC(O)R; R₃ é selecionado do grupo que consiste em C(O)R''', C(O)OR''', e um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou por um arila; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂, em que R, R'', R''', R_b, anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH e $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e

R_3 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila;

5 b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C_1 e C_2 ou C_3 e C_4 , R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila; OH, isopropilideno, oxima, iodo e
10 CH_3 ; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH_3 , $OCH_2C(O)OH$, OCH_2SCH_3 , $OF(O)(OH)_2$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, OCH_2CH_2 -morfolina, $OC(O)$ -piperidina, $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)(CH_2)_3Br$ e $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$; R_3 é selecionado do grupo
15 consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-il, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 ; e

 c) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A
20 é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, iodo, oxima, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, CH_2OH , CH_3 e carbonila; R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, OCH_2CH_2 -morfolina, $OCH_2C(O)OH$,
25 $OC(O)CH=CHC(O)OH$, OCH_2 -tetrazol, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ e $O(CH_2)_3C(O)OH$; e R_3 é selecionado do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e R_4 é

selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂.

5.Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

5 a) um composto da fórmula (I) em que n é, 1, anel A é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, CH₃ na posição C₂, e CH₃ nas posições C₂ e C₃; R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

10 ii) R₁ é CH₃ na posição C₂, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetilpentila; ou

iii) R₁ é CH₃ nas posições C₂ e C₃, R₂ é OC(O)CHCHC(O)OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

15 b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, carbonila, iodo ou oxima na posição C₃, gem-dimetila na posição C₄, tanto CH₃ na posição C₂ quanto isopropilideno na posição C₅, tanto carbonila na posição C₃ quanto gem-dimetila na posição C₄, e tanto OH na posição C₃ quanto gem-dimetila na posição C₄; R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

25 ii) R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, carbonila ou oxima na posição C₃, com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C₄, iodo na posição C₃ e gem-dimetila na posição C₄; R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

iii) R₁ é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C₄,

R_2 é $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetilpentila;

iv) R_1 é hidrogênio, R_2 é selecionado do grupo que consiste em $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 5 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, $\text{OC}(\text{O})$ -piperidina, $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{30}\text{NO}_2$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

v) R_1 é hidrogênio, R_2 é OH , e R_3 é selecionado do grupo que consiste em: 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, e $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

10 vi) R_1 é selecionado do grupo que consiste em carbonila ou oxima na posição C_3 com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C_4 ; R_2 é OCH_2SCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

vii) R_1 é gem-dimetila na posição C_4 , R_2 é
 15 $\text{OC}(\text{O})\text{CHCHC}(\text{O})\text{OH}$ ou $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

viii) R_1 é gem-dimetila na posição C_4 , R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila; ou

ix) R_1 é OH na posição C_3 , R_2 é
 20 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{20}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

c) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C_3 e C_4 , R_1 é hidrogênio, R_2 é OH , e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

25 d) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH , e R_3 é 1,1-dimetilpentila e R_a é NO_2 tanto na posição orto e para, quanto em ambas orto e para a R_2 ;

e) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C_1 e C_2 , e

i) R_1 é hidrogênio, R_2 é OH ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$, e
5 R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é uma carbonila na posição C_3 e gem-dimetila na posição C_6 , R_2 é OH ou OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;

iii) R_1 é uma carbonila na posição C_3 e gem-dimetila na posição C_5 , R_2 é OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila; ou

10 iv) R_1 é gem-dimetila na posição C_4 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

f) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, e

i) R_1 é selecionado do grupo que consiste em
15 hidrogênio, carbonila e OH na posição C_3 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou dimetilpentila;

ii) R_1 é carbonila na posição C_3 ou OH em tanto na posição C_3 quanto C_4 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila

iii) R_1 é hidrogênio, R_2 é OCH_2CH_2 -morfolina, e R_3
20 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

iv) R_1 é hidrogênio, R_2 é $OCH_2C(O)OH$ ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

v) R_1 é OH na posição C_3 , R_2 é selecionado do grupo que consiste em $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$,
25 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$ -morfolina e OCH_2 -tetrazol, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

vi) R_1 é iodo ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$ na posição C_3 , R_2 é $OC(O)CH=CHC(O)OH$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

vii) R_1 é hidrogênio ou OH na posição C_3 , R_2 é OH, e R_3 é pentila;

viii) R_1 é selecionado do grupo que consiste em oxima, iodo, ou NH_2 na posição C_3 ; $C(O)OCH_3$, CH_2OH ,
 5 $CH_2C(O)OCH_3$ ou $C(O)OH$ na posição C_7 ; e tanto OH na posição C_3 quanto $C(O)OH$ na posição C_7 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

ix) R_1 é OH na posição C_3 , R_2 é OH, R_3 é 1,1-dimetileptila e R_4 é NO_2 tanto na posição orto quanto para
 10 em R_2 .

6.Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado do grupo que consiste em:

6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-
 15 tetraidro-1H-8-oxa ciclopenta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxaciclo-penta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-2;3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;

20 6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

éster mono-[6-(1,1-dimetileptil)- 1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ílico] do ácido but-2-enodióico;

25 3-(1,1-dimetileptil)-5 a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-
dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzaluran-1-ol;

5 3-(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,8,9,9a-tetraidro-
dibenzofuran-1-ol;

10 3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7;8,9,9ahexaidro-
dibenzofuran-1,6-diol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

15 3-(1,1-dimetiteptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidrodibenzofuran-1,6-diol;

ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

20 3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-ilóxi]-propano-1,2-diol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-1,6-diol;

3-(2-metil-[1,3] ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

25 4-{2-[3 -(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-etil} - morfolina;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidrodibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1-ílico do ácido acético;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzo-furan-1-ílico] do ácido dietil fosfórico;

5 éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9x-hexaidrodibenzofuran 1-ílico] do ácido fosfórico;

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

10 ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

1-(1-hidróxi- 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-il)-etanona;

15 éster metílico do ácido 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-3-carboxílico;

5-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóximetil]-1H-tetrazol;

20 éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-do ácido piperidina-3-il-carboxílico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-bromobutírico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran -1-ílico do ácido 4-nitróxi-butírico;

25 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpeptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

5 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

10 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

15 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

20 ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

éster mono- [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

25 7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

ésterílico 3-(1,1-dimetil-heptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofurano-1 do ácido 3-

metilamino-propiónico;

éster mono-[7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan
2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1-ílico] do ácido
but-2-enodiólico;

5 3 -(1,1-dimetilpentil)-2,4-dinitro-5a,6,7,8,9,9a
hexaidrodibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-4-nitro-5a,6,7,8,9,9x-
10 hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetil-heptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

15 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
20 hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;

4-{2-[2-(1,1-dimetil-heptil)-5,6,7,8,9,9a
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-etil}-morfolina;

25 ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a hexaidro-
4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-

enodiólico;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;

5 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5;6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,8,9-triol;

éster mono-[9-(3-carbóxi-acrilóxi)-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido fosfórico;

15 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

20 ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-butírico;

2-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi] N,N-dietil-acetamida;

25 2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morpholin-4-il-etóxi)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[ac]azulen-9-ol;

éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico;

5 ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4,9-diidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-5-carboxílico;

2-(1,1-dimetileptil)-5-hidroxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

10 éster metílico do ácido [2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-il] acético;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona oxima;

15 2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

éster 2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico do ácido [2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-acético;

20 éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

 ácido 2- (1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico;

25 9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxabenz[α]azulen-4-ol;

9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro- 4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

5 3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidrodibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

10 3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-1,1 dimetil-2,3-dihydro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzafuran-4-ona

15 éster mono-[3-(1,1-dethylpentyl)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1;-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

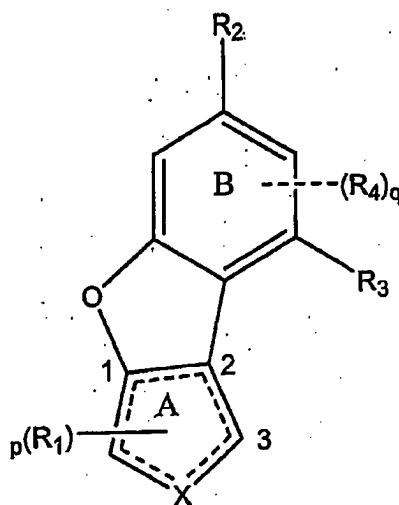
20 e

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela estrutura da fórmula (II):

25

Fórmula II



8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R; R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que R é da forma previamente definida.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C₁ e C₂, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila e CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

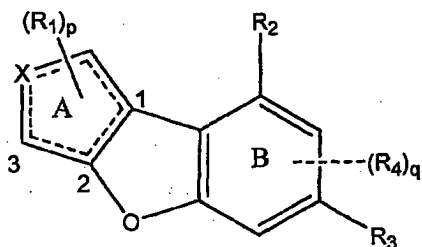
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C₁ e C₂, R₁ é um carbonila na posição C₆ e gem-dimetila na posição C₃ ou C₄, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado do grupo que consiste em: 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona; e 9-(1,1-

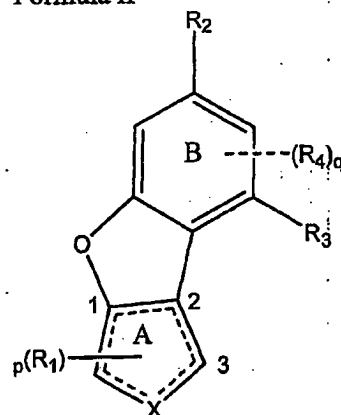
dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

12.Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula geral (I) ou (II):

Fórmula I



Fórmula II



e estereoisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos, em que

----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$ em que m é um número inteiro de: 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

- um halogênio;
- um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila;
- um arila;

R_a em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um alquila C_1-C_8

reto ou ramificado saturado ou insaturado, substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, OC(O)OR, C(O)OR; OC(O)R e OC(O)N(R')₂, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C₁-C₆ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, alquila C₁-C₆-OR', alquila C₁-C₆-(OR')₂, alquila C₁-C₆-C(O)OR', e alquila C₁-C₆-C(O)N(R')₂, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₆ reto, ramificado ou cíclico saturado ou insaturado;

f) um oxima; e

g) N(R')₂, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R₂ é selecionado do grupo que consiste em:

a) um hidrogênio;

b) OR''Z, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta; C(O), R_e e C(O)R_e em que R_e é um alquila C₁-C₈ reto ou ramificado, saturado ou insaturado, e Z é selecionado de o grupo que consiste em ON₂, um halogênio, P(O)(OR')₂, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')₂, em que R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e S;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $C(O)OR''''$, $C(O)R''''$, CN e NO_2 , em que R'''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_{12} , reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

b) um alquila C_2-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C_1-C_{12} reto ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um alquila C_1-C_6 reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila; e

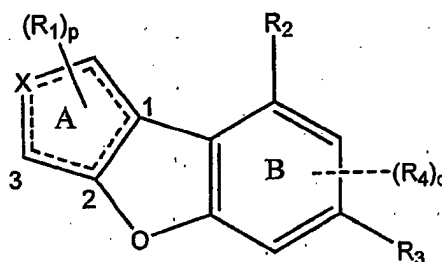
R_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO_2 e NH_2 ; e q é um número inteiro de 0 a 2; e compreende adicionalmente um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável;

com a condição de que A não é um anel fenila e que nos compostos da fórmula (I): (a) quando n for 1, R_1 não é um fenila na posição C_2 ; (b) quando n for 2, e R_1 na C_2 é isopropila então R_1 em C_5 é outro sem ser metila; e (c) quando n for 2, R_1 é metila e -hidroxila em C_3 e isopropenila em C_6 , então R_2 é outro sem ser OH, OCH_3 e $OC(O)CH_3$; e que nos compostos da fórmula (II) quando n for

2, e R_1 em C_2 é isopropila então R_1 em C_5 é outro sem ser metila.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto representado pela estrutura da fórmula (I):

Fórmula I



14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C_1 e C_2 ou C_3 e C_4 , R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH_2 , R , OR e $C(O)OR$; R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, R_c , OR , $OR''Z$, $OC(O)R_b$, OR_b e $OC(O)E$, R_3 é selecionado do grupo que consiste em $C(O)R'''$, $C(O)OR'''$, e um alquila C_1-C_{12} reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou por um arila; e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , em que R , R'' , R''' , R_b , anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a

reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (1) em que n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃; R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH e OC(O)CH=CHC(O)OH; e R₃ é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1;1-dimetileptila;

b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C₁ e C₂ ou C₃ e C₄, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, OH, isopropilideno, oxima, iodo e CH₃; R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH₃, OCH₂C(O)OH, OCH₂SCH₃, OP(O)(OH)₂, OC(O)CH₃, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OCH₂CH₂-morfolina, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₂NHCH₃, OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)NO₂; R₃ é selecionado do grupo consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditialan-2-ila, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dietilpentila; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂; e

c) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, R₁ é selecionado do grupo, que consiste em hidrogênio, OH, iodo, oxima, C(O)OCH₃, NH₂, OC(O)CH=CHC(O)OH, C(O)OCH₃, CH₂C(O)OCH₃, C(O)OH, CH₂OH, CH₃ e carbonila; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂C(O)OH,

OC(O)CHCHC(O)OH, OCH₂-tetrazol, OP(O)(OH)₂, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂,
 OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ e O(CH₂)₃C(O)OH; e, R₃ é
 selecionado do grupo que consiste em, pentil, 1,1-
 dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e R₄ é selecionado do
 5 grupo que consiste em hidrogênio e NO₂.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a
 reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o
 ingrediente ativo é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é 1, anel A
 10 é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em
 hidrogênio, CH₃ na posição C₂, e CH₃ nas posições C₂ e C₃; R₂
 é H e R₃ é 1,1-dimetileptila; R₁ é CH₃ na posição C₂, R₂ é OH
 e R₃ é 1,1-dimetilpentila; ou

15 ii) R₁ é CH₃ na posição C₂; R₂ é OH; e R₃ é 1,1-
 dimetileptila

iii) R₁ é CH₃ nas posições C₂ e C₃, R₂ é
 OC(O)CH=CHC(O)OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A
 20 é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em
 hidrogênio, OH, carbonila, iodo ou oxima na posição C₃, gem-
 dimetila na posição C₄, tanto CH₃ na posição C₂ e
 isopropilideno na posição C₅, tanto carbonila na posição C₃
 25 quanto gem-dimetila na posição C₄, e tanto OH na posição C₃
 quanto gem-dimetila na posição C₄; R₂ é ON, e R₃ é 1,1-
 dimetileptila;

ii) R₁ é selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio, OH, carbonila, ou oxima na posição C₃ com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C₄, iodo - na posição C₃ e gem-dimetila na posição C₄; R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

5 iii) R₁ é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C₄, R₂ é OCH₂C(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetilpentila;

 iv) R₁ é hidrogênio, R₂ é selecionado do grupo que consiste em OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)CH₃,
10 OP(O)(OH)₂, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)₃ONO₂, e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

 v) R₁ é hidrogênio, R₂ é OH, e R₃ é selecionado do grupo que consiste em 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, C(O)CH₃, e C(O)OCH₃;

15 vi) R₁ é selecionado do grupo que consiste em carbonila ou oxima na posição C₃ com ou sem um gem dimetila adicional na posição C₄; R₂ é OCH₂SCH₃, e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

 vii) R₁ é gem-dimetila na posição C₄, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH ou OC(O)(CH₂)₂NHCH₃ e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

 viii) R₁ é gem-dimetila na posição C₄, R₂ é OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila; ou

 ix) R₁ é OH na posição C₃, R₂ é
25 OC(O)CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

c) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com um ligação dupla posicionada entre C₃ e C₄, R₁ é hidrogênio, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-

dimetileptila;

d) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetipentil e R_4 é NO_2 tanto na posição orto, para, quanto orto e para para R_2 ;

e) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com um ligação dupla posicionada entre C_1 e C_2 , e

i) R_1 é hidrogênio, R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e
10 R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é um carbonila na posição C_3 e gem-dimetila na posição C_6 , R_2 é OH ou OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;

iii) R_1 é um carbonila na posição C_3 e gem-dimetila na posição C_5 , R_2 é OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila; ou

15 iv) R_1 é gem-dimetila na posição C_4 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

f) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, e

i) R_1 é selecionado do grupo que consiste em
20 hidrogênio, carbonila e OH na posição C_3 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou dimetilpentila;

ii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono C_3 do anel A um grupo carbonila ou OH tanto nas posições C_3 quanto C_4 , R_2 é OH, e R_3 é 1,1-
25 dimetilpentila

iii) R_1 é hidrogênio, R_2 é OCH_2CH_2 -morfolina, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

iv) R_1 é hidrogênio, R_2 é $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ou

OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

v) R₁ é OH na posição C₃, R₂ é selecionado do grupo que consiste em OCH₂C(O)OH, OP(O)(OH)₂, O(CH₂)₃C(O)OH, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, O(CH₂)₂-morfolina e OCH₂-tetrazol, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

vi) R₁ é iodo ou OC(O)CH=CHC(O)OH na posição C₃, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

vii) R₁ é hidrogênio ou OH na posição C₃, R₂ é OH, e R₃ é pentila;

viii) R₁ é selecionado do grupo que consiste em oxima, iodo, ou NH₂ na posição C₃; C(O)OCH₃, CH₂OH, CH₂C(O)OCH₃ ou C(O)OH na posição C₇; e tanto OH na posição C₃ quanto C(O)OH na posição C₇, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

ix) R₁ é OH na posição C₃, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetileptila; e R₄ é NO₂ tanto na posição orto quanto na posição para em R₂.

17. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto selecionado do grupo que consiste em:

6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-2,3,3a,8a tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetilpentil)1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

éster mono-[6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-
2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta [α]inden-4-ílico] do
ácido but-2-enodiólico;

3-(1,1-dimetilpeptil)-5a,6,7,8,9,9a- hexaidro-
5 dibenzofixran-1-ol;

3- (1,1-dimetileptil) 6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-
dibenzafuran-1-ol;

10 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidrodibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,8,9,9a-tetraidro-
15 dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a, 6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-1, 6-diol;

3 -(1,1-dimetilpentil)-
7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-
20 1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzoluran-1,6-diol;

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

25 ácido [3-(1 ,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzOfuran-1-ilóxi]-acético;

3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-1-ilóxi]-propano-1,2-diol;

- 3-(1,1-dimetilpentil)-
5a,6,7,8,9,9a hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;
3-(2-metil-[1,3] ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
- 5 4-{2[3-(1,1-dimemetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-etil}-morfolina;
éster mono-[3-(1,1 dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;
éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
10 hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido acético;
éster mono- [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzo-ftm-1-ílico] do ácido dietil fosfórico;
éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofiiran-1-ílico] do ácido fosfórico;
- 15 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;
3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5 a-metil-5
20 a,6, 7, 8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
1-(1-hidróxi-5 a,6,7,5,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-
3-il)-etanona;
éster metílico do ácido 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-3-carboxílico;
- 25 5-[3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-
dibenzofuran-1-ilóximetil]-1H-tetrazol;
éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzafuran-ílico do ácido piperidina-3-

carboxílico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-bromobutírico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-
5 hexaidro- dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-nitróxi-butírico;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-
2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-
tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

10 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-
tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-
2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-
15 tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1 dimetilpentil)- 9-metóxi-2,3,4a,9b-
tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-
tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

20 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-
2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetil-pentil)-3,3-dimetil-9-
metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-
ona;

25 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-
2,3,4a,9b-tetraidro-1H- dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-
metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-

ona oxima;

ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-
5 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-
enodiólico;

7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro- dibenzofuran-1-ol;

éster 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-
10 5a,6,7,8,9,9a hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido 3-
metilamino-propiónico;

éster mono [7,7-dimetil-3-(2-fenetil-
[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-
ílico] do ácido but-2-enodiólico;

15 3-(1,1-dimetilpentil)-2,4-dinitro-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzoluran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofiuan-1-ol;

20 3-(1,1-dimetil-pentil)-4-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

25 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo [α] azulén-9-ona;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-hexaidro-10-oxa-benzo [α] azulén-9-ona;

5 4-{2-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ilóxi]-etil} -morfolina;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ilóxi]-acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ilóxi]-acético;

15 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-

hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4,8,9-triol;

éster mono-[9-(3-carbóxi-acrilóxi)-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ílico] do ácido fosfórico;

25 2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4-ol;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulén-4,9-diol;

ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-
butírico;

2-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-
5 hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi] N,N-dietil-
acetamida;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)
10 5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-
9-ol;

éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-
hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
carboxílico;

15 ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4,9-diidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-5-
carboxílico;

2-(1,1-dimetileptil)-5-hidroximatil-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

20 éster metílico do ácido [2-(1,1 -dimetileptil)-4-
hidróxi- 5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
il] acético;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona oxima;

25 2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7, 8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α] azulen-4-ol;

ésterílico 2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-do ácido

[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]- acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

5 ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico;

9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

10 9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-desóxi-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

15 3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9 tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidrodibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

20 3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzafuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

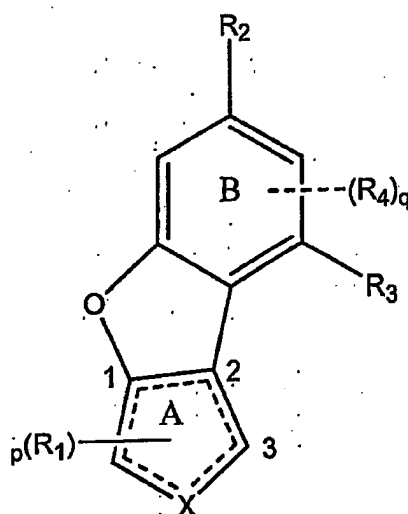
25 éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofurana-1-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

e 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9 tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto representado pela estrutura da fórmula (II):

Fórmula II



19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R, R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ reto, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que R é da forma previamente definida.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C₁ e C₂, R₁ é hidrogênio, carbonila ou CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é 2, anel

A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C₁ e C₂, R₁ é um átomo de oxigênio que forma juntocom átomos de carbono C₆ do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C₃ ou C₄, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

5 22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto selecionado do grupo que consiste em 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona e 9-(1,1-dimetileptil)-7-
10 metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1 H-dibenzofuran-4-ona.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o diluente compreende uma solução aquosa compreendendo um co-solvente farmaceuticamente aceitável,
15 uma solução ou emulsão micelar preparada com agentes tensoativos iônicos ou não iônicos naturais ou sintéticos, ou uma combinação de tais co-solvente e soluções de emulsão ou micelar.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a
20 reivindicação 23, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo compreende uma solução de etanol, um agente tensoativo e água.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo é
25 uma emulsão compreendendo triglicerídeos, lecitina, glicerol, um emulsificador, e água.

26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 22, **CARACTERIZADA** pelo

fato de que é em uma forma de dosagem única.

27.Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é adequada para administração oral.

5 28:Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é adequada para administração parenteral.

29.Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para prevenir, aliviar ou tratar inflamação, doenças autoimunes,
10 dor, desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas, condições neuroinflamatórias, desordens oculares, desordens ósseas, desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias, desordens do apetite, condições eméticas e certos tipos de câncer, que compreendem administrar a um sujeito que
15 necessita deste um quantidade profilaticamente e/ou terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a inflamação e doenças
20 autoimunes são selecionadas do grupo que compreende artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, alergias e reações alérgicas, esclerose múltipla, lupus sistêmico erimatoso, miastenia grave, diabetes melito tipo I, hepatite, psoríase, doença do intestino inflamatório,
25 doença de Crohn, colite ulcerativa, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de malabsorção, doença celíaca, doença pulmonar, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Sjogren.

31. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que dor é selecionada do grupo que compreende dor aguda, crônica, periférica, visceral, neuropática, inflamatória e relacionada.

5 32. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens neurológicas, as doenças neurodegenerativas e as condições neuroinflamatórias são selecionado do grupo que compreende derrame, enxaqueca, dor de cabeça em salvas, eplipsia, doença de Parkinson, 10 doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, doenças associadas a príon, envenenamento do sistema nervoso central, tremor e espasmo muscular, meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de Guillain-Barre.

15 33. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias são selecionadas do grupo que compreende aterosclerose, pericardite, miocardite, endocardite, arritmia, hipertensão e dano isquêmico do 20 miocárdio.

 34. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens ósseas, oculares, do apetite e condições eméticas são selecionadas do grupo que consiste em metabolismo ósseo anormal, doença 25 de Paget, osteoporose, glaucoma, anorexia, caquexia, vômito e náusea.

 35. Método, de acordo com a reivindicação 29 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do

grupo que consiste em tumor maligno no cérebro, tumor de pele, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma de útero, mama, e próstata, linfoma, glioma, epiteloma da tireóide, e neuroblastoma.

5 36. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para prevenir, aliviar ou tratar inflamação, doenças autoimunes, dor, desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas, desordens
10 oculares, desordens ósseas, desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias, desordens do apetite, condições eméticas e certos tipos de câncer.

 37. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a inflamação e doenças
15 autoimunes são selecionadas do grupo que compreende artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, alergias e reações alérgicas, asma, esclerose múltipla, lupus sistêmico erimatoso; miastenia grave, diabetes melito tipo I, hepatite, psoríase, doença do intestino inflamatório, doença
20 de Crohn, colite ulcerativa, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de malabsorção, doença celíaca, doença pulmonar, asma, crônica bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Sjogren.

 38. Uso, de acordo com a reivindicação 36,
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que dor é selecionado do grupo que compreende dor aguda, crônica, periférica, visceral, neuropatia, inflamatória e relacionada.

 39. Uso, de acordo com a reivindicação 36,

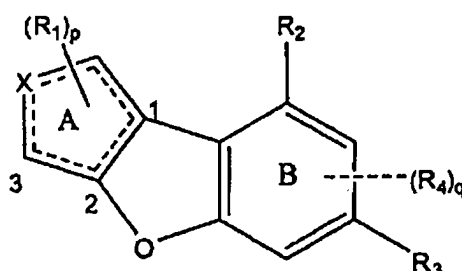
CARACTERIZADO pelo fato de que as desordens neurológicas, as doenças neurodegenerativas e as condições neuroinflamatórias são selecionados do grupo que compreende derrame, enxaqueca, dor de cabeça em salvas, eplipsia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, doenças associadas a príon, envenenamento do sistema nervoso central, tremor e espasmo muscular, meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de Guillain-Barre.

40. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias são selecionadas do grupo que compreende aterosclerose, pericardite, miocardite, endocardite, arritmia, hipertensão e dano isquêmico do miocárdio.

41. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens ósseas, oculares, do apetite e condições eméticas são selecionadas do grupo que consiste em metabolismo ósseo anormal, doença de Paget, osteoporose, glaucoma, anorexia, caquexia, vômito e náusea.

42. Composto de fórmula geral I

Fórmula I



CARACTERIZADO pelo fato de que

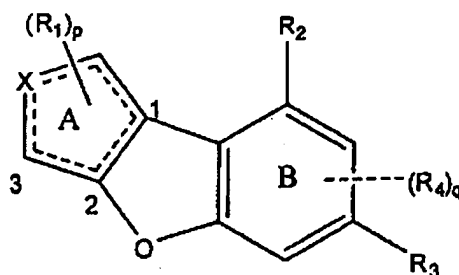
-----representa uma ligação simples;

X é CH₂; R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃; R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH e OC(O)CH=CHC(O)OH;
 5 R₃ é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetilpentila; R₄ é hidrogênio, p é um número inteiro de 0 a 2 e q é 0.

43. Composto de fórmula geral I

10

Fórmula I



CARACTERIZADO pelo fato de que

-----representa uma ligação simples ou dupla;

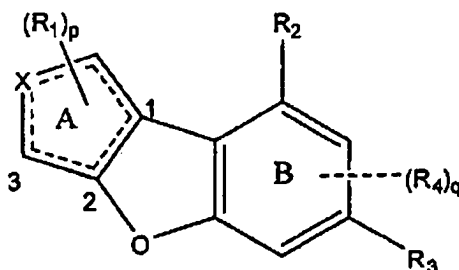
X é (CH_m)₂ em que m é um número inteiro de 0 a 2;
 15 anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C₁ e C₂ ou C₃ e C₄, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, OH,
 20 isopropilideno, oxima, iodo e CH₃; R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH₃, OCH₂C(O)OH, OCH₂SCH₃, OP(O)(OH)₂, OC(O)CH₃, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OCH₂CH₂-morfolina, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₂NHCH₃, OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)₃ONO₂;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , p é um número inteiro de 0 a 3, e q é um número inteiro de 0 a 2.

44. Composto de fórmula geral I

Fórmula I



10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que

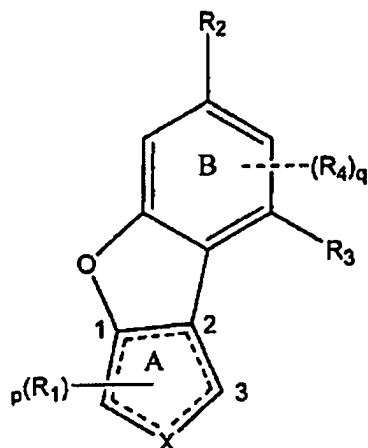
-----representa uma ligação simples;

X é $(CH_m)_3$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, iodine, oxima, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $OC(O)CH-CHC(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, CH_2OH , CH_3 , um átomo de oxigênio que
 15 forma junto com o átomo de carbono do anel A um grupo carbonila; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH_2CH_2 -morfolina, $OCH_2C(O)OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, OCH_2 -tetrazol, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$,
 20 $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ e $O(CH_2)_3C(O)OH$; e R_3 é selecionado do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , p é um número inteiro de 0 a 3, e q é um número inteiro de 0 a 2.

45. Composto representado pela estrutura de fórmula (II):

Fórmula II



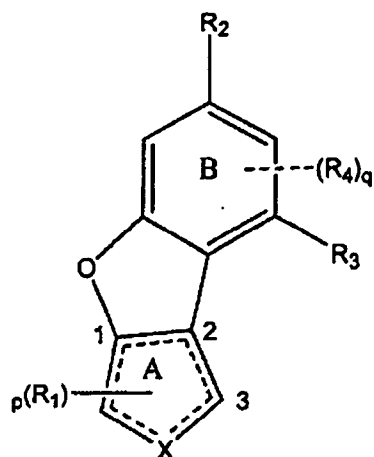
CARACTERIZADO pelo fato de que

5 -----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_2$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;
 anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C_1
 e C_2 , R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,
 um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono
 10 do anel A um grupo carbonila e CH_3 ; R_2 é OCH_3 ; R_3 é 1,1-
 dimetileptila; R_4 é hidrogênio, q é 0 e p é 3.

46. Composto representado pela estrutura de fórmula (II):

Fórmula II



CARACTERIZADO pelo fato de que

-----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_2$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;
 anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C₁ e C₂, R₁ é um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono C₆ do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C₃ ou C₄; R₂ é OCH₃; R₃ é 1,1-dimetileptila; R₄ é hidrogênio, q é 0 e p é 3.

FIG. 1

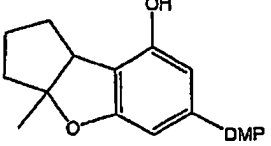
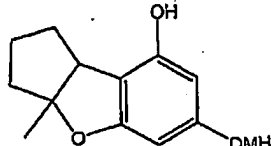
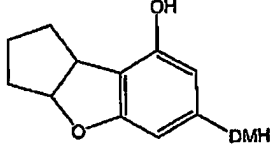
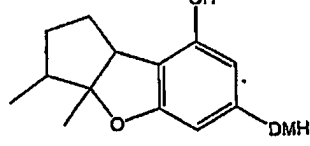
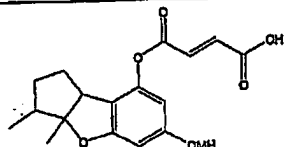
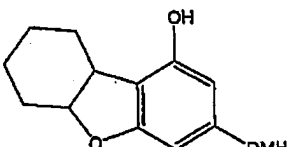
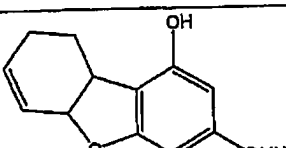
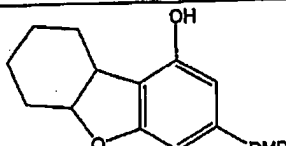
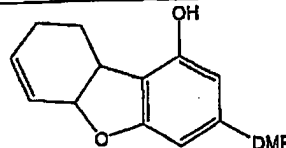
Composto	Estrutura	PM _i	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C5S-1		288,42	$5,1 \times 10^{-5}$	6,26 6,26	7,5 33
C5S-2		316,48	$2,9 \times 10^{-6}$	7,33 7,33	8,3 1,6
C5S-3		302,45	$1,1 \times 10^{-5}$	6,85 6,85	* 57% 66%
C5S-4		330,50	$7,5 \times 10^{-7}$	7,82 7,82	21 3,4
C5S-5		428,56	0,013	7,43 3,79	90 24
C6S-1		316,24	$2,3 \times 10^{-6}$	7,41 7,41	53 21
C6S-2		314,22	$6,1 \times 10^{-6}$	7,06 7,06	28 12
C6S-3		288,11	$4,0 \times 10^{-5}$	6,35 6,35	497 24
C6S-4		286,19	$1,1 \times 10^{-4}$	5,99 5,99	459 59

FIG. 1 (continuação)

Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-5		332,48	$2,2 \times 10^{-4}$	5,79 5,79	276 99
C6S-6		316,48	$2,4 \times 10^{-6}$	7,38 7,38	** 34% 68%
C6S-7		332,48	$2,4 \times 10^{-4}$	5,76 5,76	57% 0%
C6S-8		360,53	$1,3 \times 10^{-5}$	6,82 6,82	* 42% 54%
C6S-9		346,46	0,66	5,97 2,29	* 0% 19%
C6S-10		362,50	$7,6 \times 10^{-4}$	5,38 5,38	* 0% 10%
C6S-11		304,42	$3,9 \times 10^{-3}$	4,73 4,73	NB NB
C6S-12		302,45	0,087	3,63 3,63	NB NB
C6S-13		401,58	$1,6 \times 10^{-4}$	6,12 5,93	* 0% 0%

FIG. 1 (continuação)

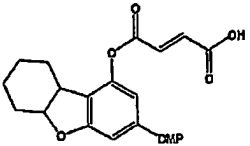
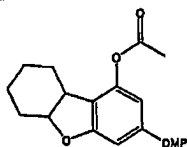
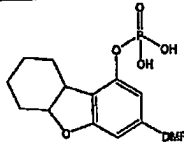
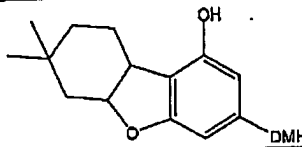
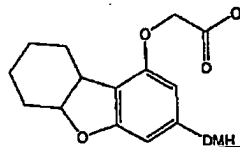
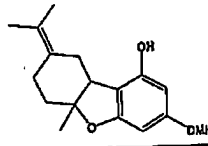
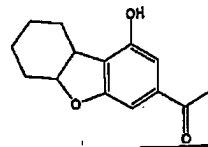
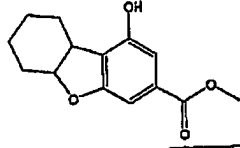
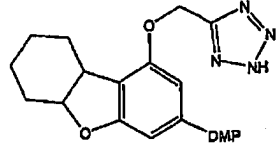
Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-14		386,48	0,7	5,96 2,32	* 10% 0%
C6S-15		330,46	$5,2 \times 10^{-5}$	6,31 6,31	NA
C6S-16		368,40	139	4,93 0,22	* 0% 40%
C6S-17		344,53	insolúvel	8,45 8,45	289 11
C6S-18		374,51	0,036	7,03 3,36	* 0% 14%
C6S-19		370,57	insolúvel	9,17 9,17	* 54% 85%
C6S-20		232,11	0,2	3,23 3,23	* 2% 4%
C6S-21		248,10	0,053	3,73 3,73	* 0% 12%
C6S-22		370,24	0,4	5,34 2,68	* 15% 0%

FIG. 1 (continuação)

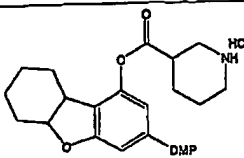
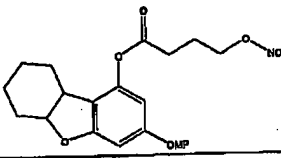
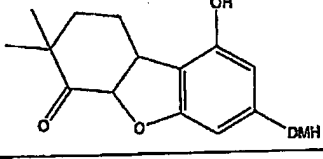
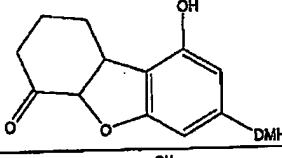
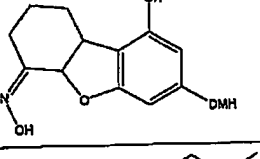
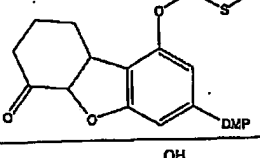
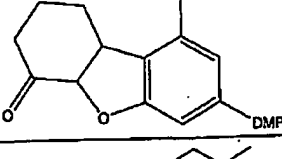
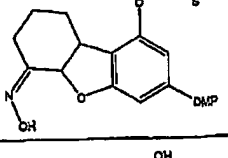
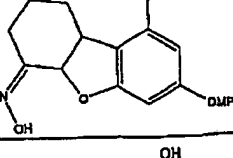
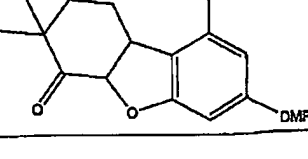
Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-23		399,57	0,015	6,55 3,88	* 28% 69%
C6S-24		419,51	$5,1 \times 10^{-6}$	7,22 7,22	NA
C6S-25		358,51	$2,3 \times 10^{-5}$	6,62 6,62	19 6,8
C6S-26		330,50	$3,8 \times 10^{-4}$	5,59 5,59	65 48
C6S-27		345,50	$6,1 \times 10^{-4}$	5,44 5,44	420 22
C6S-28		362,53	$1,2 \times 10^{-3}$	5,21 5,21	968 404
C6S-29		302,41	$6,8 \times 10^{-3}$	4,53 4,53	931 76
C6S-30		377,54	$1,9 \times 10^{-3}$	5,06 5,06	568 306
C6S-31		317,42	0,011	4,38 4,38	2226 300
C6S-32		330,46	$4,2 \times 10^{-4}$	5,56 5,56	3346 266

FIG. 1 (continuação)

Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-33		390,62	$7,3 \times 10^{-5}$	6,24 6,24	258 46
C6S-34		345,48	$6,6 \times 10^{-4}$	5,41 5,41	720 1027
C6S-35		405,23	$1,2 \times 10^{-4}$	6,09 6,09	420 417
C6S-36		402,57	$2,2 \times 10^{-3}$	8,07 4,39	NB NB
C6S-37		442,59	$2,3 \times 10^{-3}$	8,06 4,41	791 13
C6S-38		426,63	$1,8 \times 10^{-5}$	6,77 6,77	200 14
C6S-39		429,64	$8,5 \times 10^{-5}$	8,06 5,83	2,6 2,2
C6S-40		524,69	0,29	6,39 2,74	2600 46
C6SN-1		378,42	$9,1 \times 10^{-3}$	6,64 4,05	* 0% 20%
C6SN-2		333,42	$2,5 \times 10^{-5}$	6,74 6,52	* 10% 40%

FIG. 1 (continuação)

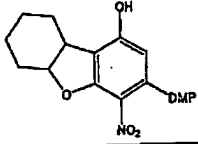
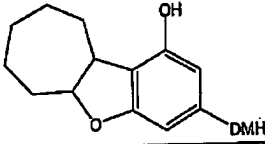
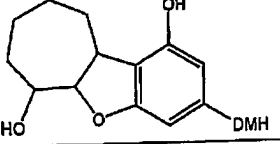
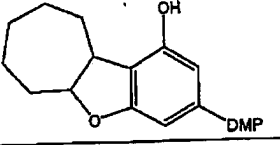
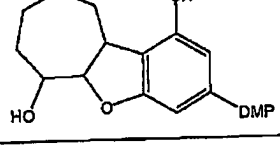
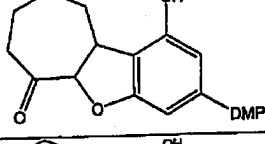
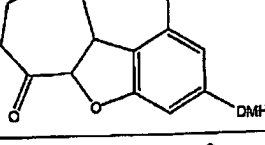
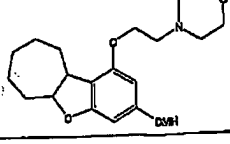
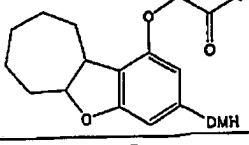
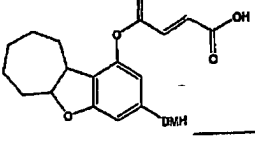
Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6SN-3		333,42	$7,9 \times 10^{-5}$	6,31 6,13	* 20% 20%
C7S-1		330,26	$4,9 \times 10^{-7}$	7,98 7,98	38 2,8
C7S-2		346,25	$1,1 \times 10^{-5}$	6,88 6,88	10 4,5
C7S-3		316,50	$2,1 \times 10^{-6}$	7,44 7,44	27% 0%
C7S-4		318,45	$8,5 \times 10^{-4}$	5,29 5,29	79 25
C7S-5		316,43	$1,8 \times 10^{-3}$	5,02 5,02	NA
C7S-6		344,49	$1,0 \times 10^{-4}$	6,09 6,09	40 21
C7S-7		443,66	$1,9 \times 10^{-5}$	7,74 7,56	143 217
C7S-8		388,54	$7,8 \times 10^{-3}$	7,60 3,92	3134 NB
C7S-9		428,56	$8,2 \times 10^{-3}$	7,59 3,94	80 85

FIG. 1 (continuação)

Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-10		404,54	0,79	5,98 2,28	NA 630
C7S-11		362,50	$6,1 \times 10^{-4}$	5,46 5,46	* 0% 20%
C7S-12		542,62	6,22	6,42 1,42	* 0% 20%
C7S-13		426,50	159	4,94 0,22	73 198
C7S-14		274,40	$5,5 \times 10^{-5}$	6,22 6,22	* 0% 20%
C7S-15		290,19	$5,5 \times 10^{-3}$	4,60 4,60	* 5% 20%
C7S-16		432,29	$7,7 \times 10^{-3}$	6,60 4,20	* 27% 35%
C7S-17		459,33	$4,6 \times 10^{-5}$	6,46 6,46	* 0% 0%
C7S-18		459,66	$1,8 \times 10^{-4}$	6,12 5,94	* 0% 0%

FIG. 1 (continuação)

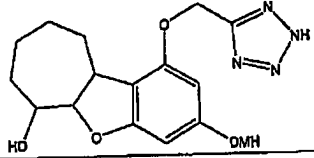
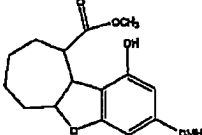
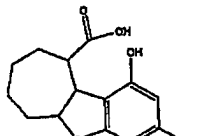
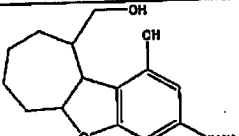
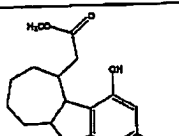
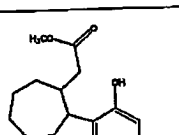
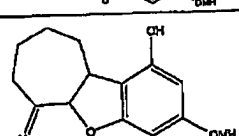
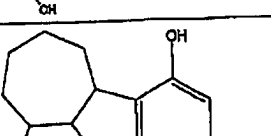
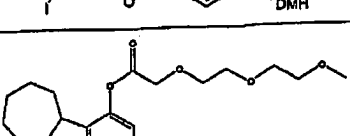
Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-19		428,57	0,46	5,34 2,67	* 20% 30%
C7S-20		388,54	$5,5 \times 10^{-6}$	7,17 7,17	16 3
C7S-21		390,51	0,33	5,25 2,79	* 54% 66%
C7S-22		360,50	$2,1 \times 10^{-5}$	6,67 6,67	12,7 2,1
C7S-23		402,57	$1,9 \times 10^{-5}$	7,56 7,56	8,5 8,7
C7S-24		402,57	$1,9 \times 10^{-5}$	7,56 7,56	126 31
C7S-25		359,50	$1,5 \times 10^{-4}$	5,95 5,95	55 29
C7S-26		456,40	insolúvel	8,42 8,42	9,8 1,0
C7S-27		506,67	$5,0 \times 10^{-5}$	6,47 6,47	137 20

FIG. 1 (continuação)

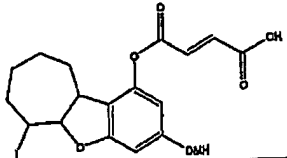
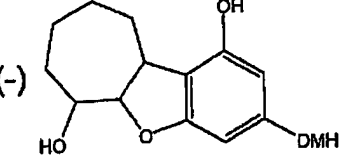
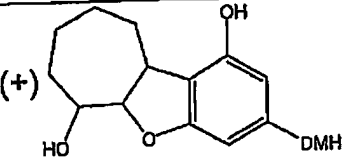
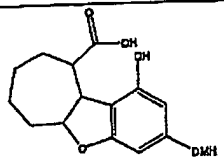
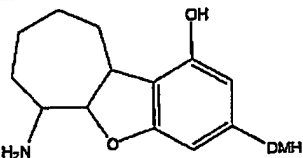
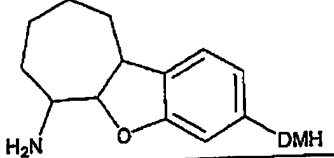
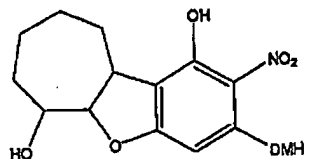
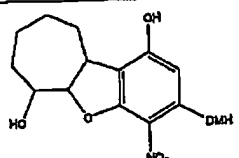
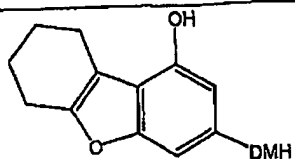
Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-28		554,46	$3,1 \times 10^{-3}$	8,03 4,39	38 2,7
C7S-29	(-) 	346,50	$4,8 \times 10^{-5}$	6,35 6,35	6,6 3,5
C7S-30	(+) 	346,50	$4,8 \times 10^{-5}$	6,35 6,35	91 23
C7S-31		374,51	$3,6 \times 10^{-3}$	6,71 4,43	343 60
C7S-32		345,52	$2,9 \times 10^{-3}$	6,00 3,80	46 8,7
C7S-33		329,52	$4,7 \times 10^{-4}$	6,89 5,22	400 400
C7SN-1		391,50	$3,0 \times 10^{-5}$	6,31 6,10	952 1445
C7SN-2		391,50	$9,9 \times 10^{-5}$	6,31 6,10	422 38
C6M-1		314,46	$4,8 \times 10^{-7}$	7,96 7,96	72% 16,4

FIG. 1 (continuação)

Composto	Estrutura	PM	Solubilidade	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6M-2		412,52	$6,2 \times 10^{-3}$	7,69 4,02	* 30% 45%
C6M-3		286,41	$8,5 \times 10^{-6}$	6,90 6,90	390 29
C6M-4		370,52	$6,4 \times 10^{-7}$	7,92 7,92	0% 0%
C6M-5		370,52	$6,4 \times 10^{-7}$	7,92 7,92	*** 60% 52%
C6M-6		370,52	$6,4 \times 10^{-7}$	7,92 7,92	*** 55% 54%
C6M-7		370,52	$6,4 \times 10^{-7}$	7,92 7,92	6 79
C6M-8		384,47	0,10	6,63 2,99	NB 418
C6M-9		356,50	$3,2 \times 10^{-6}$	7,34 7,34	29 1,5
C6M-10		342,51	insolúvel	9,00 9,00	100 33

FIG. 2A

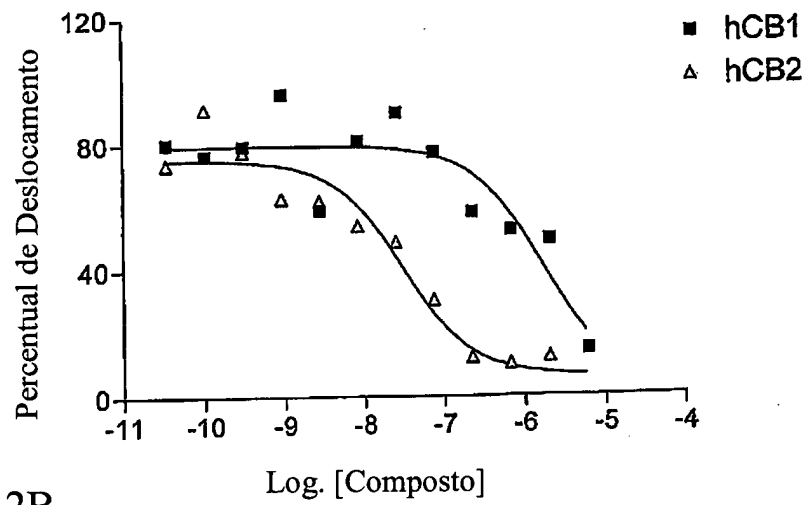


FIG. 2B

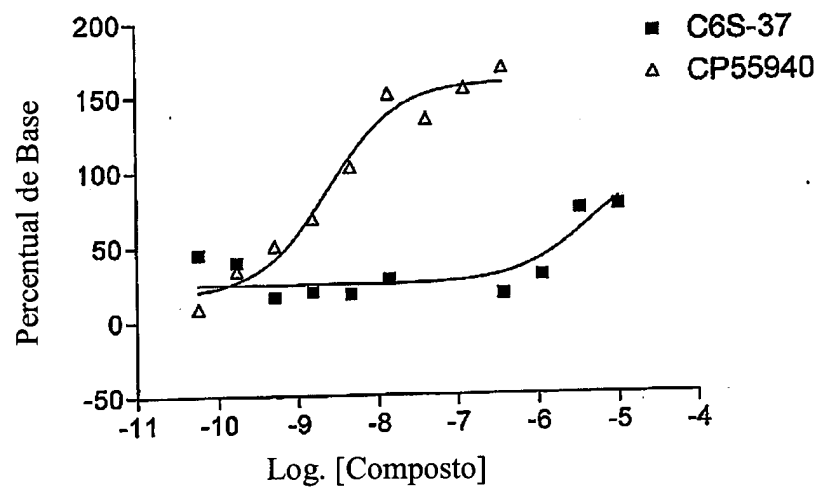


FIG. 2C

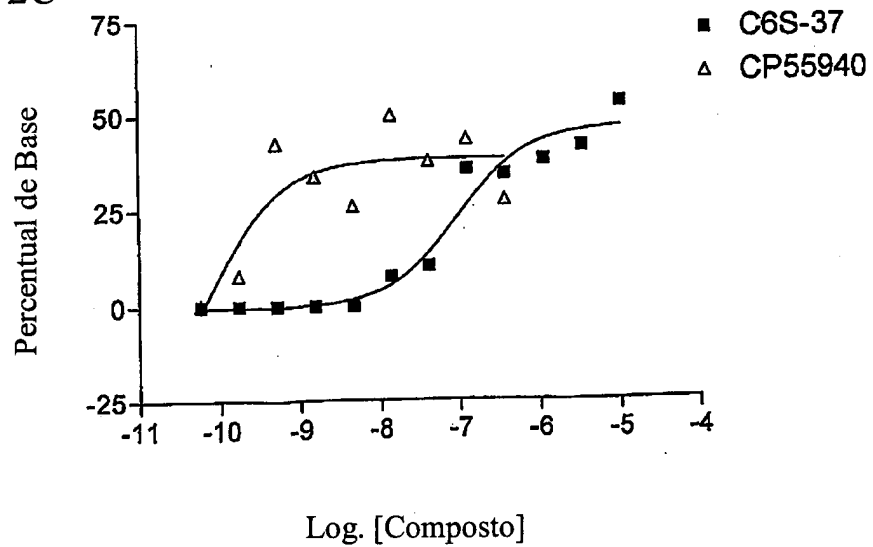


FIG. 3

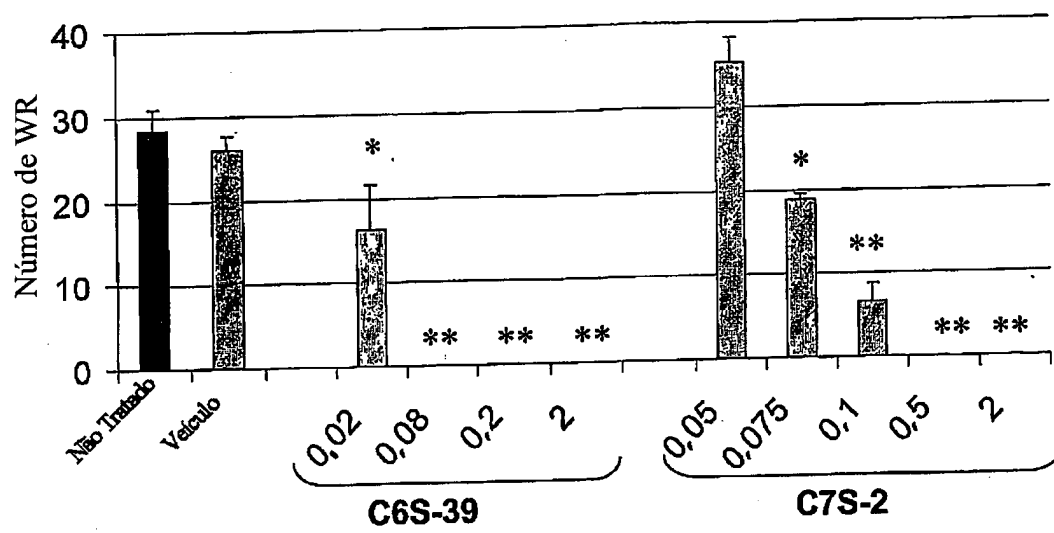


FIG.4A

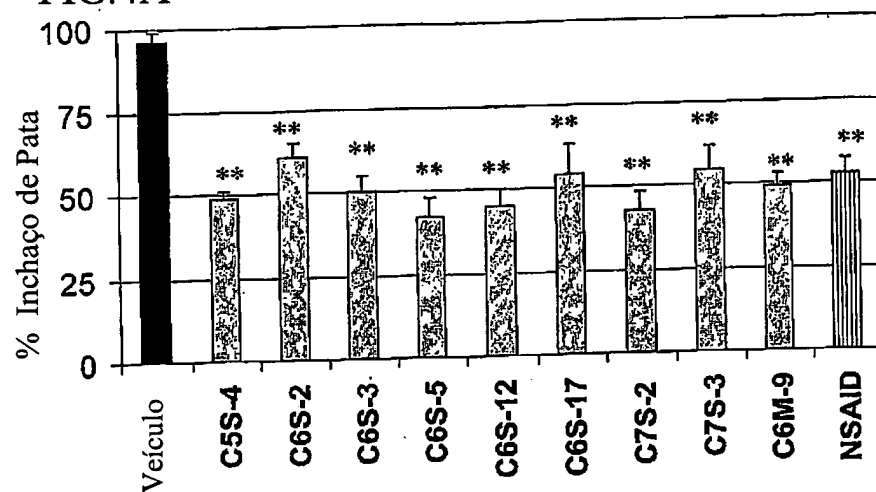


FIG.4B

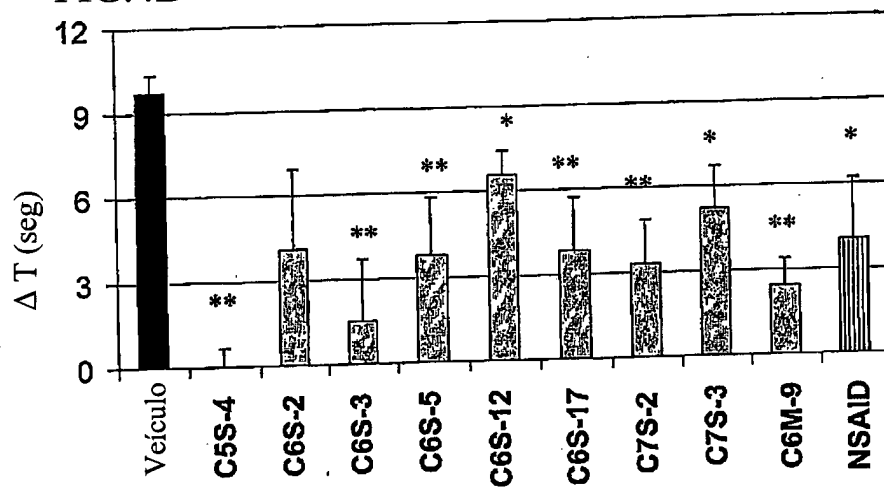


FIG.4C

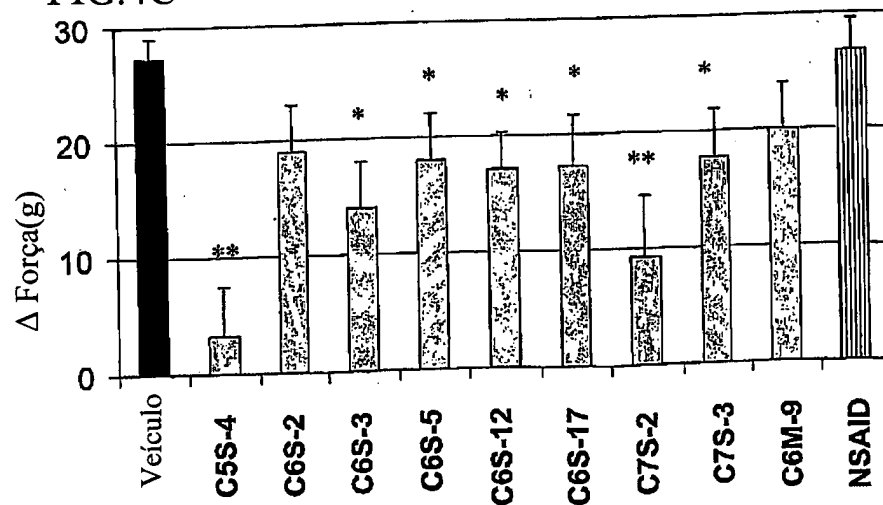


Fig. 5A

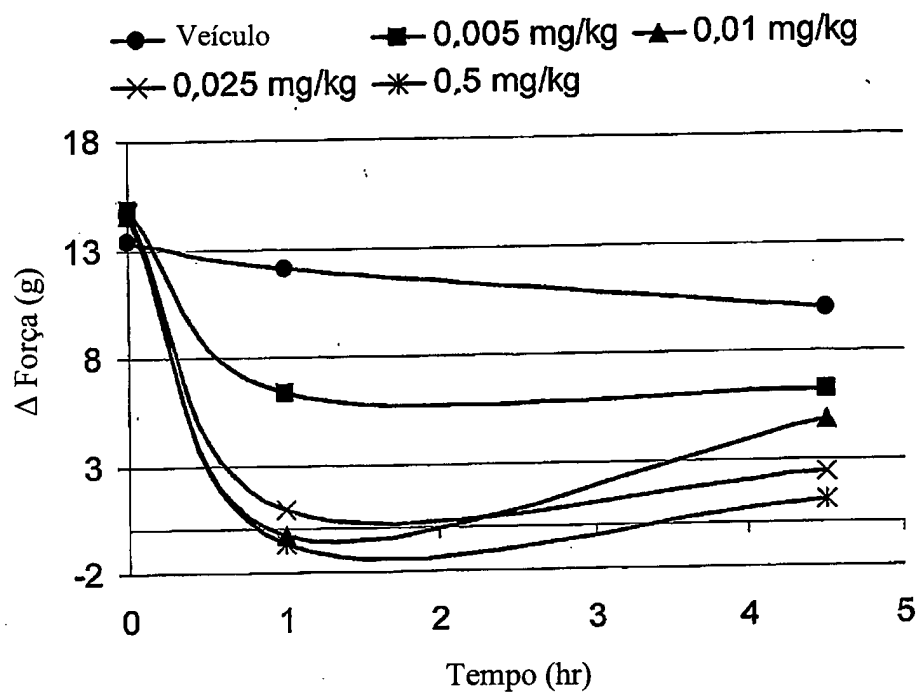


Fig. 5B

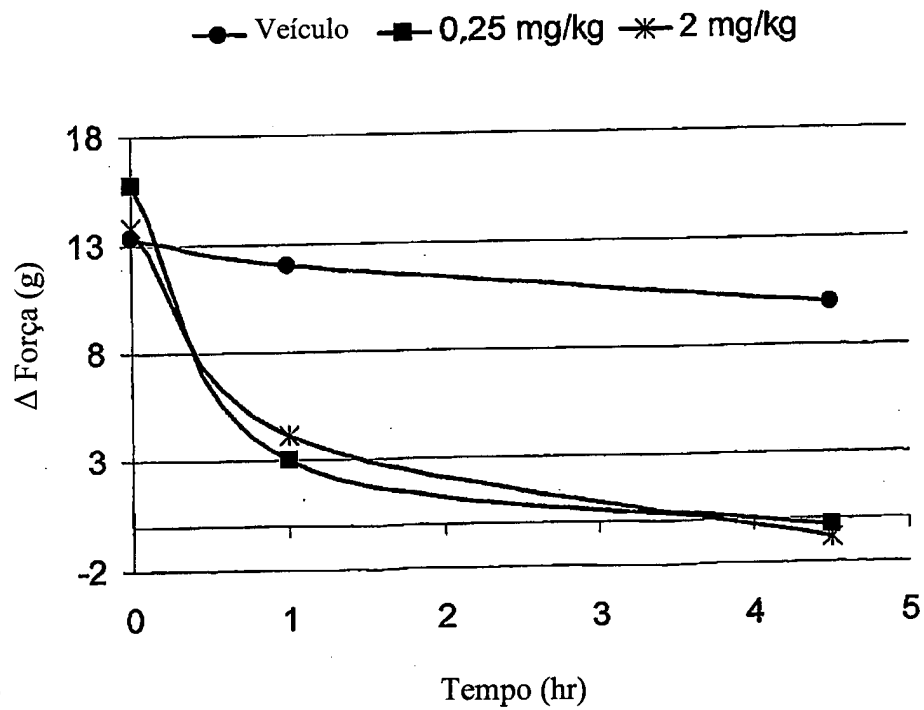


Fig. 6

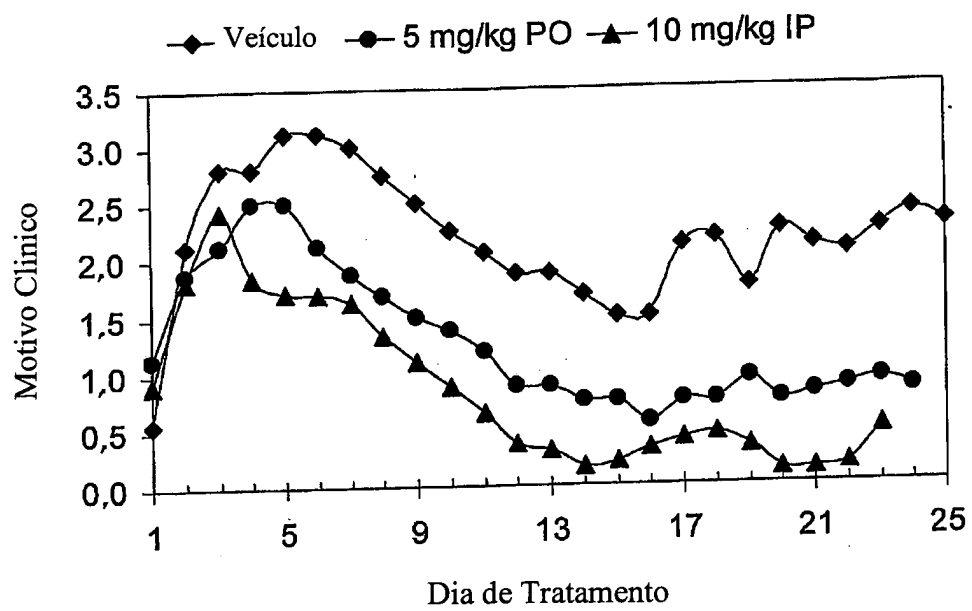
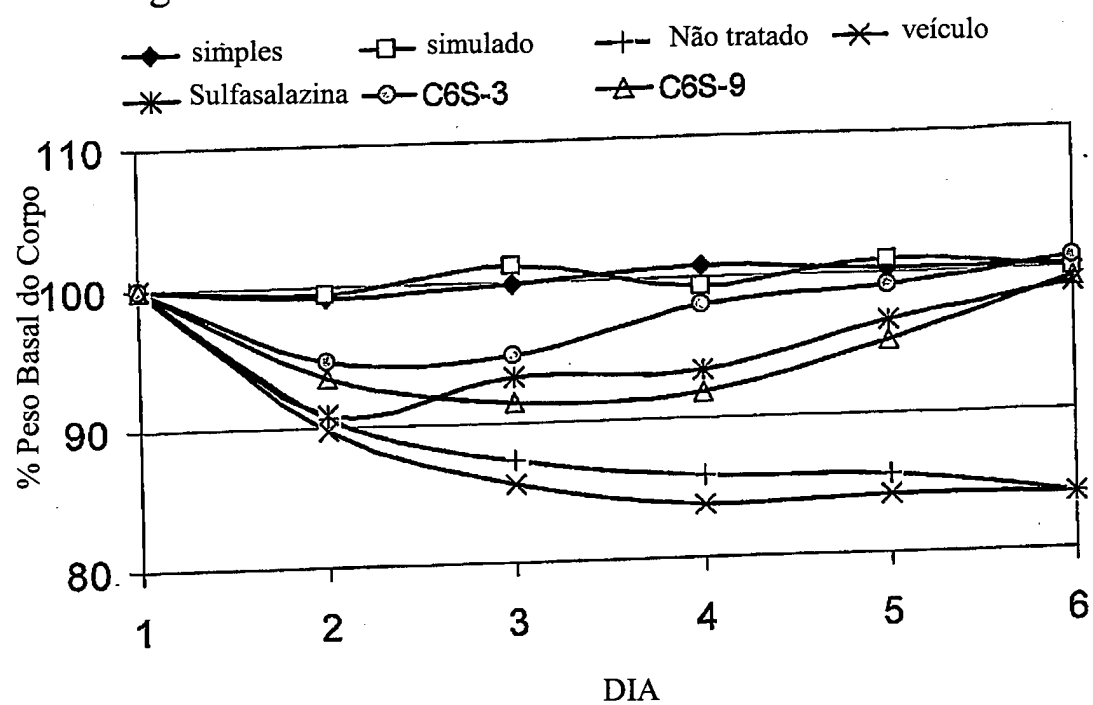


Fig. 7



RESUMO

"DERIVADOS DE BENZOFURANO COM ATIVIDADES TERAPÊUTICAS"

A presente invenção diz respeito a derivados de
5 benzofurano, composições farmacêuticas compreendendo o mes-
mo, e a métodos de seu uso. Certos compostos da invenção
compartilham algumas propriedades farmacológicas com cana-
binóides e têm uma ampla faixa comum de indicações terapêu-
ticas benéficas. De um modo particular, compostos da inven-
10 ção são usados como agentes analgésicos, neuroprotetores,
imunomoduladores e antiinflamatórios.

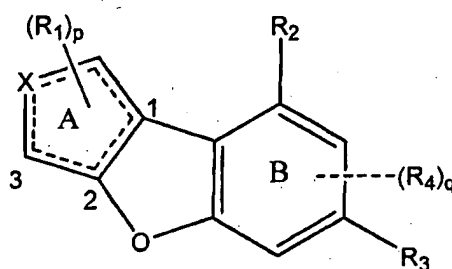
PÁGINAS MODIFICADAS

(DE ACORDO COM O RELATÓRIO DE EXAME PRELIMINAR INTERNACIONAL)

centros quirais, e podem portanto ser produzidos com estereoisômeros individuais tais como enantiômeros e diastereômeros ou como misturas, racêmicas ou, de outra forma, de estereoisômeros, dependendo das condições sintéticas e separação e isolamento apropriada. Todos estes estereoisômeros individuais e mistura destes são incluídos no escopo da presente invenção.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I):

10 Fórmula I



em que

---- representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$, em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

15 R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

- a) um halogênio;
- b) uma carbonila;
- c) uma arila;

20 d) R_a , em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$, em que R_b é

um alquila C_1-C_8 linear ou ramificado, saturado ou insaturado substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N; O e S;

e) R_c , em que R_c é selecionado de R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R e OC(O)N(R')₂, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, alquila C_1-C_6 - OR', alquila $C_1-C_6-(OR')_2$, alquila $C_1-C_6-C(O)OR'$, e alquila $C_1-C_6-C(O)N(R')_2$, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

f) um oxima; e

g) N(R')₂, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

a) um hidrogênio;

b) R_a ou R_c , em que R_a e R_c são da forma previamente definida; e

c) OR''Z, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, C(O), R_c e C(O) R_c em que R_c é um alquila C_1-C_8 linear ou ramificado, saturado ou insaturado, e Z é selecionado do grupo que consiste em ONO₂, um halogênio, P(O)(OR')₂, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')₂, em que

R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e S;

5 R₃ é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C(O)OR''', C(O)R''', CN e NO₂, em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₁₂
10 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

b) um alquila C₂-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel
15 heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C₁-C₁₂ linear ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um
20 alquila C₁-C₆, linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila; e

25 R₄ é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO₂ e NH₂; e q é um número inteiro de 0 a 2; e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos;

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; (b) quando n for 1, R₁ não seja um fenila na posição C2; (c) quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila; e (d) quando n for 2, R₁ seja metila e
 5 hidroxila em C3 e isopropenila em C6; então R₂ é outro sem ser OH, QCH₃ e OC(O)CH₃.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) aqui definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro
 10 de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH₂, R,
 15 C(O)OR, e OR; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, R, OR, OR''Z, OC(O)R_b, OR_b e OC(O)R; R₃ é selecionado do grupo que consiste em um alquila C₁-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico saturado ou insaturado, que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou
 20 por um arila, C(O)R''' e C(O)OR'''; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂, em que R, R'', R''', R_b, anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente
 25 invenção fornece um composto de fórmula (I) aqui definido, em que:

n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; e (b) quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) aqui definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R, R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que R é como definido previamente.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é hidrogênio, carbonila ou CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é um carbonila na posição C6 e um gem-dimetila na posição C3 ou C4, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

Deve-se entender que a presente invenção inclui especificamente compostos conhecidos, incluindo CBF, CBE e os derivados de benzofurano revelados por Cardillo, nas patentes DE 199 34.952, EP 1206934, US 4.960,815, e nos pedidos de Patentes internacionais WO 00108007, WO 00/07579 e WO 031045375; embora certas propriedades inéditas destes compostos sejam contempladas no escopo da presente invenção.

Os compostos da invenção podem ser usados para a

mais. No caso de atividades em que o efeito máximo possível não é 100 %, os valores anteriores dizem respeito à porcentagem de efeito máximo possível.

Na presente especificação e reivindicações que seguem, "efeito de melhoria ou aumento" significa a capacidade de aumentar a atividade em discussão em pelo menos cerca de 1,5 vez, preferivelmente cerca de 3 vezes, mais preferivelmente cerca de 4 vezes e acima de tudo preferivelmente acima de 5 vezes ou mais.

10

Definições Químicas

Na presente invenção, as posições na estrutura do anel A serão numeradas no sentido horário, em que posições 1, 2, e 3 são como mostradas na fórmula (I) e (II). Anel A, que pode consistir em 4 a 8 átomos de carbono, pode compreender uma ou mais ligações duplas em qualquer posição no anel, em que duas ligações duplas não podem ser adjacentes uma à outra.

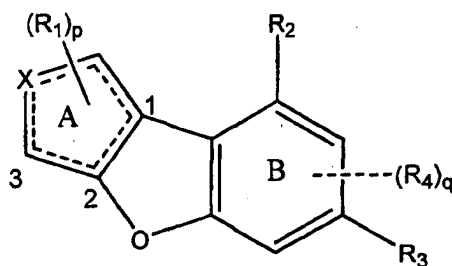
Os substituintes alquila podem ser saturados ou insaturados (por exemplo, alquenila, alquinila), lineares, ramificados ou cíclicos, o último somente quando diversos átomos de carbono na cadeia alquila for maior ou igual a três, e puderem conter estruturas misturadas. Quando insaturados, os radicais hidrocarbonetos podem ter uma ligação dupla ou mais e formar alquenilas, ou uma ligação tripla ou mais e formar alquinilas. Independente do grau de insaturação, todos os substituintes alquila podem ser lineares ou ramificados.

OR representa hidroxila ou éteres, $OC(O)R$ e $C(O)OR$

Doses efetivas podem ser extrapoladas a partir de curvas dose-resposta derivadas de sistemas de modelo animal *in vitro* ou animal. Por exemplo, uma dose efetiva mg/kg para seres humanos pode ser obtida com base em dados gerados de estudos de camundongos ou ratos, para uma aproximação inicial a dosagem efetiva mg/kg em camundongos ou ratos é dividida em doze ou seis, respectivamente.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):

10 Fórmula I



e esteroisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos; em que

--- representa uma ligação simples ou dupla;

15 X é $(CH_m)_n$, em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

- a) um halogênio;
- b) uma carbonila;
- 20 c) uma arila;
- d) R_a , em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um saturado ou insaturado, alquila C_1-C_8 linear ou ramificado substituído com um ou mais heteroátomos

selecionados do grupo que consiste em N, O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, OC(O)OR, C(O)OR; OC(O)R e OC(O)N(R')₂, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado,, alquila C₁-C₆-OR', alquila C₁-C₆-(OR')₂, alquila C₁-C₆-C(O)OR', e alquila C₁-C₆-C(O)N(R')₂, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

f) um oxima; e

g) N(R')₂, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

c) um hidrogênio;

d) R_a ou em que R_a e R_c são da forma previamente definida; e

c) OR''Z, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, C(O), Re e C(O)Re em que Re é um linear ou ramificado, saturado ou insaturado C₁-C₈ alquila, e Z é selecionado do grupo que consiste em ON₂, um halogênio, P(O)(OR')₂, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')₂, em que R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6

átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O-e S;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C(O)OR''', C(O)R''', CN e NO₂, em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C₁-C₁₂ saturado ou insaturado, linear, ramificado ou cíclico;

b) um alquila C₂-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C₁-C₁₂ linear ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida, o dito anel sendo insubstituído ou substituído por pelo menos um alquila C₁-C₆ linear ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito alquila pode ser insubstituído ou substituído por um arila; e

R₄ é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO₂ e NH₂; e q é um número inteiro de 0 a 2;

com a condição de que (a) A não seja um anel fenila; (b)

quando n for 1, R₁ não seja um fenila na posição C2; (c)

quando n for 2, e R₁ em C2 for isopropila, então R₁ em C5 é outro sem ser metila; e (d) quando n for 2, R₁ é metila e

hidroxila em C3 e isopropenila em C6, então R₂ é outro sem

ser OH, OCH₃ e OC(O)CH₃.

De acordo com certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) nela definido, em que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, carbonila, oxima, NH₂, R, C(O)OR, e OR; R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OR, OR''Z, OC(O)R_b, OR_b e OC(O)R; R₃ é selecionado do grupo que consiste em um alquila C₁-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é insubstituído ou substituído por um anel heterocíclico ou por um arila, C(O)R''' e C(O)OR'''; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂, em que R, R'', R''', R_b, anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto de fórmula (T) nela definido, em que:

n é 1, anel A é saturado, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃, R₂ é OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila;

n é 2, anel A, é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo

que consiste em hidrogênio, carbonila, isopropilideno, oxima, iodo, OH e CH₃, R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH₃, OCH₂C(O)OH, OCH₂SCH₃, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)CH₃, OC(O)(CH₂)₂NHCH₃, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)₃ONO₂, R₃ é selecionado do grupo que consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂;

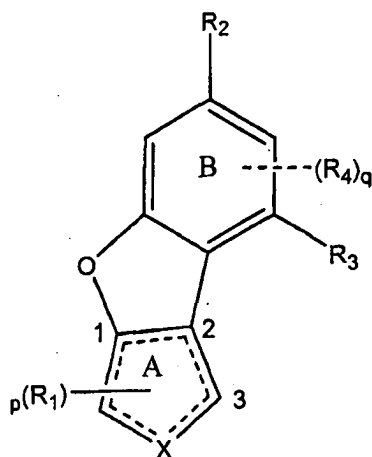
n é 3, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla é entre C3 e C4, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, iodo, NH₂, OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OH, CH₂OH, CH₂C(O)OCH₃, oxima, e carbonila, R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂C(O)OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH₂-tetrazol, OP(O)(OH)₂, O(CH₂)₃C(O)OH, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, e OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, e R₃ é selecionado do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila.

De acordo com modalidades exemplares, a presente invenção fornece um composto da fórmula (I) em que:

n é 1, anel A é saturado, Rx é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, CH₃ na posição C2, e CH₃ nas posições C2 e C3, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

é 1, anel A é saturado, R₁ é CH₃ na posição C2, R₂ é OH e R₃ é 1,1-dimetilpentila; n é 1, anel A é saturado, R₁ é CH₃ na posição C2 e C3, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

Fórmula II



e estereoisômeros, sais, ésteres, polimorfos ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos; em que --- representa uma ligação simples ou dupla e em que X, R₁ até R₄ e m, n, p e q são definidos pela fórmula (I) com a
 5 condição de que (a) A não seja um anel fenila; e (b) quando n for 2, e R₁ em C2 é isopropila então R₁ em C5 é outro sem ser metila.

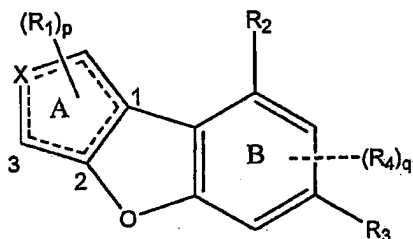
De acordo com certas modalidades, a presente
 10 invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, carbonila, e R, R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado em que R é da maneira
 15 previamente definida.

De acordo com modalidades adicionais, a presente invenção fornece um composto da fórmula (II) em que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é selecionado do grupo que consiste em
 20 hidrogênio, carbonila e CH₃, R₂ é OCH₃ e R₃ é 1,1-dimetileptila.

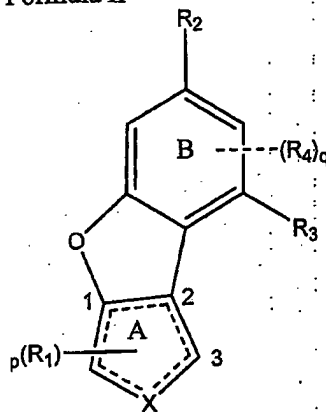
REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (I) ou (II):

Fórmula I



Fórmula II



CARACTERIZADO pelo fato de que:

5 -----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$ em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em

- 10 a) um halogênio;
b) uma carbonila;
c) uma arila;

d) R_a em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um alquila C_1-C_8 saturado ou insaturado, linear ou ramificado substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, $OC(O)OR$, $C(O)OR$, $OC(O)R$ e $OC(O)N(R')_2$, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, alquila C_1-C_6-OR' , alquila $C_1-C_6-(OR')_2$, alquila C_1-C_6-

$C(O)OR'$, e alquila $C_1-C_6-C(O)N(R')_2$, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

5 f) uma oxima; e

g) $N(R')_2$, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

10 a) R_a ou R_c em que R_a e R_c são da forma previamente definida; e

b) $OR''Z$, em que R'' é selecionado do grupo que consiste em uma ligação direta, $C(O)$, R_e e $C(O)R_e$ em que R_e é um alquila C_1-C_8 linear ou ramificado, saturado ou
15 insaturado, e Z é selecionado do grupo que consiste em ONO_2 , um halogênio, $P(O)(OR')_2$, SR' , $S(O)R'$, $S(O)(O)R'$, $N(R')_2$, em que R' é da forma previamente definida, e um anel heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que
20 consiste em N, O e S;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que consiste em $C(O)OR'''$, $C(O)R'''$, CN e NO_2 , em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_{12}
25 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

b) um alquila C_2-C_{12} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado que é substituído ou não substituído por um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma

previamente definida;

c) um alquila C_1-C_{12} linear ou ramificado, saturado ou insaturado substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da
5 forma previamente definida, o dito anel sendo substituído ou não substituído por pelo menos um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito alquila pode ser substituído ou não substituído por um arila; e

10 R_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO_2 e NH_2 ; e q é um número inteiro de 0 a 2;

e estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, polimorfos ou solvatos dos ditos
15 compostos;

com a condição de que A não é um anel fenila e que, nos compostos da fórmula (I):

(a) quando n for 1, R_1 não é um fenila na posição C2;

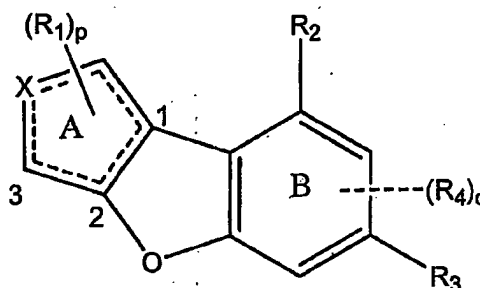
20 (b) quando n for 2, e R_1 em C2 for isopropila, então R_1 em C5 é um outro sem ser metila; e

(c) quando n for 2, R_1 é metila e hidroxila em C3 e isopropenila em C6, então R_2 é outro sem ser OH, OCH_3 e $OC(O)CH_3$; e que nos compostos da fórmula (II) quando n for
25 2, e R_1 em C2 é isopropila então R_1 em C5 é outro sem ser metila.

2.Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de que é representado pela estrutura

da fórmula (I):

Fórmula I



3. Composto, de acordo com a reivindicação 2,
 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4; R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do
 10 grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, oxima, NH_2 , R , OR e $C(O)OR$; R_2 é selecionado do grupo que consiste em R_c , OR , $OR''Z$, $OC(O)R_b$, OR_b e $OC(O)R$; R_3 é selecionado do grupo que consiste em
 15 $C(O)R'''$, $C(O)OR'''$, e um alquila C_1 - C_{12} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que é substituído ou não substituído por um anel heterocíclico ou por um arila; e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , em que R , R'' , R''' , R_b , anel heterocíclico e Z são da forma
 20 previamente definida.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3,
CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é 1, anel A

é saturado, R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH_3 ;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH e OC(O)CH=CHC(O)OH ; e

5 R_3 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila;

b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4 , R_1 é em cada
 10 ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, OH , isopropilideno, oxima, iodo e CH_3 ; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C(O)OH}$, OCH_2SCH_3 , OP(O)(OH)_2 ,
 15 OC(O)CH_3 , $\text{OP(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OCH}_2\text{-tetrazol}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$, OC(O)-piperidina , $\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$, OC(O)CH=CHC(O)OH , $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{ONO}_2$; R_3 é selecionado do grupo consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-il, C(O)CH_3 , C(O)OCH_3 , 1,1-
 20 dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 ; e

c) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH , iodo, oxima, C(O)OCH_3 , NH_2 ,
 25 OC(O)CH=CHC(O)OH , C(O)OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$, C(O)OH , CH_2OH , CH_3 e um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-morfolina}$, $\text{OCH}_2\text{C(O)OH}$,

OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH₂-tetrazol, OP(O)(OH)₂, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂,
 OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ e O(CH₂)₃C(O)OH; e R₃ é selecionado
 do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-
 dimetileptila; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em
 5 hidrogênio e NO₂.

5.Composto, de acordo com a reivindicação 4,
CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado do grupo que
 consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é, 1, anel
 10 A é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em
 hidrogênio, CH₃ na posição C2, e CH₃ nas posições C2 e C3; R₂
 é OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

ii) R₁ é CH₃ na posição C2; R₂ é OH; e R₃ é 1,1-
 15 dimetilpentila; ou

iii) R₁ é CH₃ nas posições C2 e C3, R₂ é
 OC(O)CH=CHC(O)OH e R₃ é 1,1-dimetileptila;

b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A
 é saturado, e

20 i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em
 hidrogênio, OH, um átomo de oxigênio que forma junto com um
 átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila, iodo ou
 oxima na posição C3, gem-dimetila na posição C4, tanto CH₃
 na posição C2 quanto isopropilideno na posição C5, tanto um
 25 átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3
 do anel A um grupo carbonila quanto gem-dimetila na posição
 C4, e tanto OH na posição C3 quanto gem-dimetila na posição
 C4; R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila ou oxima na posição C3, cada um com ou sem um gem-dimetila adicional na
 5 posição C4, iodo na posição C3 e gem-dimetila na posição C4; R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

iii) R_1 é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C4, R_2 é $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetilpentila;

10 iv) R_1 é hidrogênio, R_2 é selecionado do grupo que consiste em $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, $\text{OC}(\text{O})$ -piperidina, $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

15 v) R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é selecionado do grupo que consiste em: 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, e $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

20 vi) R_1 é selecionado do grupo que consiste em um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila, ou oxima na posição C3, cada um com ou sem um gem-dimetila adicional na posição C4; R_2 é OCH_2SCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

vii) R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ ou $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

25 viii) R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila; ou

ix) R_1 é OH na posição C3, R_2 é $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

c) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

5 d) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetilpentila e R_4 é NO_2 tanto na posição orto e para, quanto em ambas orto e para em R_2 ;

 e) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A
10 é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2,
e

 i) R_1 é hidrogênio, R_2 é OH ou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

 ii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com
15 um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C6, R_2 é OH ou OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;

 iii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e gem-
20 dimetila na posição C5, R_2 é OCH_3 , e R_3 é 1,1-dimetileptila;
ou

 iv) R_1 é gem-dimetila na posição C4, R_2 é OH, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

 f) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A
25 é saturado, e

 i) R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e OH na posição

C3, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila ou dimetilpentila;

ii) R₁ é um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila ou OH em tanto na posição C3 quanto C4, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetilpentila;

iii) R₁ é hidrogênio, R₂ é OCH₂CH₂-morfolina, e R₃ é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

iv) R₁ é hidrogênio, R₂ é OCH₂C(O)OH ou OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

v) R₁ é OH na posição C3, R₂ é selecionado do grupo que consiste em OCH₂C(O)OH, OP(O)(OH)₂, O(CH₂)₃C(O)OH, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, O(CH₂)₂-morfolina e OCH₂-tetrazol, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

vi) R₁ é iodo ou OC(O)CH=CHC(O)OH na posição C3, R₂ é OC(O)CH=CHC(O)OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila;

vii) R₁ é hidrogênio ou OH na posição C3, R₂ é OH, e R₃ é pentila;

viii) R₁ é selecionado do grupo que consiste em oxima, iodo, ou NH₂ na posição C3; C(O)OCH₃, CH₂OH, CH₂C(O)OCH₃ ou C(O)OH na posição C7; e tanto OH na posição C3 quanto C(O)OH na posição C7, R₂ é OH, e R₃ é 1,1-dimetileptila; ou

ix) R₁ é OH na posição C3, R₂ é OH, R₃ é 1,1-dimetileptila e R₄ é NO₂ tanto na posição orto quanto para em R₂.

6.Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-

tetraidro-1H-8-oxa ciclopenta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxaciclo-penta[α]inden-4-ol;

5 6-(1,1-dimetileptil)-2;3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

éster mono-[6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ílico] do
10 ácido but-2-enodiólico;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

15 3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzaluran-1-ol;

20 3-(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,8,9,9a-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7;8,9,9ahexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

25 3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

3-(1,1-dimetiteptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidrodibenzofuran-1,6-diol;

ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

5 3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-ilóxi]-propano-1,2-diol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

10 3-(2-metil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

4-{2-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-etil} - morfolina;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

15 éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido acético;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzo-furan-1-ílico] do ácido dietil fosfórico;

20 éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran 1-ílico] do ácido fosfórico;

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

25 3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

1-(1-hidróxi- 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-il)-etanona;

éster metílico do ácido 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-carboxílico;

5-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóximetil]-1H-tetrazol;

5 éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-il do ácido piperidina-3-carboxílico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-bromobutírico;

10 éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran -1-ílico do ácido 4-nitróxi-butírico;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpeptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

15 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-if dibenzofuran-4-ona;

20 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-H-dibenzofuran-4-ona oxima;

25 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-
2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-
metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-
5 ona oxima;

ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

éster mono- [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-di metil-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-
10 enodiólico;

7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

éster 3-(1,1-dimetil-heptil)-7,7-dimetil-
5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido 3-
15 metilamino-propiónico;

éster mono-[7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan
2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido
but-2-enodiólico;

3-(1,1-dimetilpentil)-2,4-dinitro-5a,6,7,8,9,9a-
20 hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-4-nitro-5a,6,7,8,9,9x-
hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

25 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-{1,1-dimetil-heptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

5 2-(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;

10 4-{2-[2-(1,1-dimetil-heptil)-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-etil}-morfolina;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a hexaidro-
4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilico] do ácido but-2-
15 enodióico;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9ahexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-
acético;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-
20 oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
oxa-benzo[α]azulen-4,8,9-triol;

éster mono-[9-(3-carbóxi-acrilóxi)-2-(1, 1-
dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-1 0-oxa-benzo
25 [α]azulen-4-ilico] do ácido but-2-enodióico;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilico] do
ácido fosfórico;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
benzo[α]azulen-4-ol;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
benzo[α]azulen-4,9-diol;

5 ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-
butírico;

2-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]N,N-dietil-
10 acetamida;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morpholin-4-il-etóxi)-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro- 4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxalbenzo[ac]azulen-9-ol;

15 éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-
hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5
carboxílico;

 ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4,9-diidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-5-
20 carboxílico;

2-(1,1-dimetileptil)-5-hidroxi-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH- 10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

 éster metílico do ácido [2-(1,1-dimetileptil)-4-
hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
25 il] acético;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona oxima;

2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-

4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

éster 2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico do ácido [2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-acético;

5 éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-enodióico;

ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico;

10 9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxabenz[α]azulen-4-ol;

9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

15 2-(1,1-dimetileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

20 éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ol;

25 7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzafuran-4-ona;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-

tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

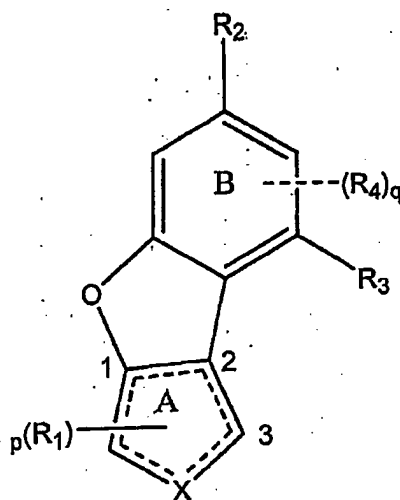
7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona; e

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9-

5 tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela estrutura da fórmula (II):

Fórmula II



10 8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, e R;
15 R₂ é OR, e R₃ é um alquila C₁-C₁₂ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que R é da forma previamente definida.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e
20 a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de

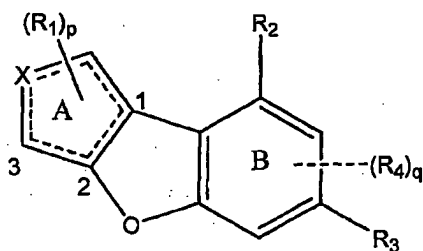
oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila e CH_3 , R_2 é OCH_3 e R_3 é 1,1-dimetileptila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2 , R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C6 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C3 ou C4 ; R_2 é OCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetileptila.

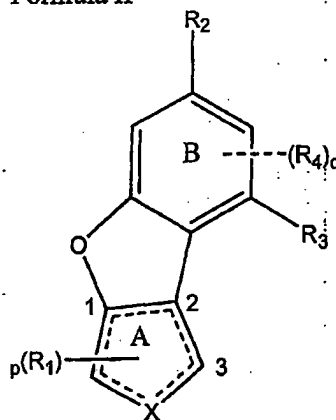
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado do grupo que consiste em: 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona; e 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

12. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo uma quantidade efetiva de um composto da fórmula geral (I) ou (II):

Fórmula I



Fórmula II



20 e estereoisômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres, polimorfos ou solvatos dos ditos

compostos, em que

----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_n$ em que m é um número inteiro de 0 a 2 e n é um número inteiro de 0 a 4;

5 R_1 é em cada ocorrência selecionado independentemente do grupo que consiste em:

a) um halogênio;

b) um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila;

10 c) um arila;

d) R_a em que R_a é selecionado do grupo que consiste em R_b , OR_b , $C(O)OR_b$ e $OC(O)R_b$ em que R_b é um alquila C_1-C_8 linear ou ramificado, saturado ou insaturado, substituído com um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que
15 consiste em N, O e S;

e) R_c em que R_c é selecionado de R, OR, $OC(O)OR$, $C(O)OR$, $OC(O)R$ e $OC(O)N(R')_2$, em que R é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio, um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado,
20 alquila C_1-C_6-OR' , alquila $C_1-C_6-(OR')_2$, alquila $C_1-C_6-C(O)OR'$, e alquila $C_1-C_6-C(O)N(R')_2$, e em que R' é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

25 f) um oxima; e

g) $N(R')_2$, em que R' é em cada ocorrência da forma previamente definida;

p é um número inteiro de 0 a 14;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_a ou R_c , em que R_a e R_c são da forma previamente definida;

b) $OR''Z$, em que R'' é selecionado do grupo que
 5 consiste em uma ligação direta, $C(O)$, R_e e $C(O)R_e$ em que R_e é um alquila C_1-C_8 linear ou ramificado, saturado ou insaturado, e Z é selecionado de o grupo que consiste em ONO_2 , um halogênio, $P(O)(OR')_2$, SR' , $S(O)R'$, $S(O)(O)R'$, $N(R')_2$, em que R' é da forma previamente definida, e um anel
 10 heterocíclico saturado ou insaturado de até 6 átomos contendo pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e S;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em:

a) R_d em que R_d é selecionado do grupo que
 15 consiste em $C(O)OR'''$, $C(O)R'''$, CN e NO_2 , em que R''' é selecionado do grupo que consiste em um hidrogênio e um alquila C_1-C_{12} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado;

b) um alquila C_2-C_{12} linear, ramificado ou cíclico,
 20 saturado ou insaturado que é substituído ou não substituído por um anel heterocíclico saturado ou insaturado da forma previamente definida;

c) um alquila C_1-C_{12} linear ou ramificado, saturado ou insaturado, substituído por um arila; e

d) um anel heterocíclico saturado ou insaturado da
 25 forma previamente definida, o dito anel sendo substituído ou não substituído por pelo menos um alquila C_1-C_6 linear ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que o dito

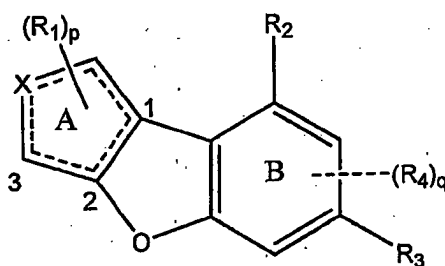
alquila pode ser substituído ou não substituído por um arila; e

R_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, NO_2 e NH_2 ; q é um número inteiro de 0 a 2; e compreende adicionalmente um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável;

com a condição de que A não é um anel fenila e que nos compostos da fórmula (I): (a) quando n for 1, R_1 não é um fenila na posição C2; (b) quando n for 2, e R_1 em C2 é isopropila então R_1 em C5 é outro sem ser metila; e (c) quando n for 2, R_1 é metila e hidroxila em C3 e isopropenila em C6, então R_2 é outro sem ser OH, OCH_3 e OC(O)CH_3 ; e que nos compostos da fórmula {II} quando n for 2, e R_1 em C2 é isopropila então R_1 em C5 é outro sem ser metila.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto representado pela estrutura da fórmula (I):

Fórmula I



14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, p é um número inteiro de 0 a 4, q é um número inteiro de 0 a 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional no anel A é posicionada

entre C1 e C2 ou C3 e C4, R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, oxima, NH_2 , R, OR e $C(O)OR$; R_2 é selecionado do grupo que consiste em R_c , OR, $OR''Z$, $OC(O)R_b$, OR_b e $OC(O)R$; R_3 é selecionado do grupo que consiste em $C(O)R'''$, $C(O)OR'''$, e um alquila C_1-C_{12} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, que é substituído ou não substituído por um anel heterocíclico ou por um arila; e R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , em que R, R'' , R''' , R_b , anel heterocíclico e Z são da forma previamente definida.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é 1, anel A é saturado, R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH_3 ; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH e $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e R_3 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1;1-dimetileptila;

b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R_1 é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, OH, isopropilideno, oxima, iodo e CH_3 ; R_2 é selecionado do grupo

que consiste em OH, OCH₃, OCH₂C(O)OH, OCH₂SCH₃, OP(O)(OH)₂, OC(O)CH₃, OP(O)(OC₂H₅)₂, OCH₂-tetrazol, OCH₂CH₂-morfolina, OC(O)-piperidina, OC(O)(CH₂)₂NHCH₃, OCH₂CH(OH)CH₂OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OC(O)(CH₂)₃Br e OC(O)(CH₂)₃ONO₂; R₃ é selecionado do grupo consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dietileptila; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂; e

c) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, iodo, oxima, C(O)OCH₃, NH₂, OC(O)CH=CHC(O)OH, C(O)OCH₃, CH₂C(O)OCH₃, C(O)OH, CH₂OH, CH₃ e um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila; R₂ é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH₂CH₂-morfolina, OCH₂C(O)OH, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH₂-tetrazol, OP(O)(OH)₂, OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂, OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ e O(CH₂)₃C(O)OH; e R₃ é selecionado do grupo que consiste em pentil, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e R₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO₂.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente ativo é selecionado do grupo que consiste em:

a) um composto da fórmula (I) em que n é 1, anel A é saturado, e

i) R₁ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, CH₃ na posição C2, e CH₃ nas posições C2 e C3; R₂ é OH; e R₃ é 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é CH_3 na posição C2; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetileptila; ou

iii) R_1 é CH_3 nas posições C2 e C3; R_2 é OC(O)CH=CHC(O)OH ; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

5 b) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, e

i) R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila, iodo ou
 10 oxima na posição C3, gem-dimetila na posição C4, tanto CH_3 na posição C2 e isopropilideno na posição C5, tanto um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila quanto gem-dimetila na posição C4, e tanto OH na posição C3 quanto gem-dimetila na posição C4;
 15 R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila, ou oxima na posição C3 cada um com ou sem um gem-dimetila adicional
 20 na posição C4, iodo na posição C3 e gem-dimetila na posição C4; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

iii) R_1 é hidrogênio ou gem-dimetila na posição C4, R_2 é $\text{OCH}_2\text{C(O)OH}$, e R_3 é 1,1-dimetileptila ou 1,1-dimetilpentila;

25 iv) R_1 é hidrogênio, R_2 é selecionado do grupo que consiste em $\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$, OC(O)CH=CHC(O)OH , OC(O)CH_3 , OP(O)(OH)_2 , $\text{OP(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, OC(O) -piperidina, $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{ONO}_2$; e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

v) R_1 é hidrogênio; R_2 é OH; e R_3 é selecionado do grupo que consiste em 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, $C(O)CH_3$, e $C(O)OCH_3$;

vi) R_1 é selecionado do grupo que consiste em um
 5 átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila ou oxima na posição C3 cada um com ou sem um gem dimetila adicional na posição C4; R_2 é OCH_2SCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

vii) R_1 é gem-dimetila na posição C4; R_2 é
 10 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ ou $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$; e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

viii) R_1 é gem-dimetila na posição C4; R_2 é OH ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e R_3 é 2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-ila; ou

ix) R_1 é OH na posição C3; R_2 é
 15 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, e R_3 é 1,1-dimetileptila;

c) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C3 e C4, R_1 é hidrogênio; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

20 d) um composto da fórmula (I) em que n é 2, anel A é saturado, R_1 é hidrogênio; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetilpentil; e R_4 é NO_2 tanto na posição orto, para, quanto ambas orto e para para R_2 ;

e) um composto de fórmula (I) em que n é 2, anel A
 25 é insaturado com uma ligação dupla posicionada entre C1 e C2,
 e

i) R_1 é hidrogênio; R_2 é OH ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

ii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C6; R_2 é OH ou OCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

5 iii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C5; R_2 é OCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetileptila; ou

10 iv) R_1 é gem-dimetila na posição C4; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

f) um composto da fórmula (I) em que n é 3, anel A é saturado, e

15 i) R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila e OH na posição C3; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetileptila ou dimetilpentila;

20 ii) R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono C3 do anel A um grupo carbonila ou OH tanto nas posições C3 quanto C4; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetilpentila;

iii) R_1 é hidrogênio; R_2 é OCH_2CH_2 -morfolina, e R_3 é 1,1-dimetilpentila ou 1,1-dimetileptila;

25 iv) R_1 é hidrogênio; R_2 é $OCH_2C(O)OH$ ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

v) R_1 é OH na posição C3; R_2 é selecionado do grupo que consiste em $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$ -morfolina e OCH_2 -tetrazol; e R_3 é

1,1-dimetileptila;

vi) R_1 é iodo ou $OC(O)CH=CHC(O)OH$ na posição C3; R_2 é $OC(O)CH=CHC(O)OH$; e R_3 é 1,1-dimetileptila;

vii) R_1 é hidrogênio ou OH na posição C3; R_2 é OH;
5 e R_3 é pentila;

viii) R_1 é selecionado do grupo que consiste em oxima, iodo, ou NH_2 na posição C3; $C(O)OCH_3$, CH_2OH , $CH_2C(O)OCH_3$ ou $C(O)OH$ na posição C7; e tanto OH na posição C3 quanto $C(O)OH$ na posição C7; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-
10 dimetileptila;

ix) R_1 é OH na posição C3; R_2 é OH; e R_3 é 1,1-dimetileptila; e R_4 é NO_2 tanto na posição orto quanto na posição para em R_2 .

17. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo
15 fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto selecionado do grupo que consiste em:

6-(1,1-dimetilpentil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-8a-metil-2,3,3a,8a-tetraidro-
20 1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetileptil)-2,3,3a,8a tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta[α]inden-4-ol;

6-(1,1-dimetilpentil)1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclo-penta[α]inden-4-ol;

25 éster mono-[6-(1,1-dimetileptil)-1,8a-dimetil-2,3,3a,8a-tetraidro-1H-8-oxa-ciclopenta [α]inden-4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,8,9,9a-tetraidro-

5 dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-6-iodo-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

10 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,8,9,9a-tetraidro-

dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1,6-diol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-

15 hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

3-(1,1-dimetilpentil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1,6-diol;

20 ácido [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

3-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

dibenzofuran-1-ilóxi]-propano-1,2-diol;

3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-

25 dibenzofuran-1,6-diol;

3-(2-metil-[1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

4-{2[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-

hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-etil}-morfolina;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro
5 -dibenzofuran-1-ílico] do ácido acético;

éster mono- [3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzo-ftm-1-ílico] do ácido dietil fosfórico;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido fosfórico;

10 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

ácido [3-(1,1-dimetileptil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

3-(1,1-dimetileptil)-8-isopropilideno-5a-metil-
15 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ol;

1-(1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-il)-etanona;

éster metílico do ácido 1-hidróxi-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-3-carboxílico;

20 5-[3-(1,1-dimetil-pentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóximetil]-1H-tetrazol;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzafuran-ílico do ácido piperidina-3-carboxílico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro
25 -dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-bromobutírico;

éster 3-(1,1-dimetilpentil)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico do ácido 4-nitróxi-butírico;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-

2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

5 7-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

10 7-(1,1-dimetilpentil)-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

15 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

20 7-(1,1-dimetilpentil)-9-hidróxi-3,3-dimetil-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

7-(1,1-dimetilpentil)-3,3-dimetil-9-metilsulfanilmetóxi-2,3,4a,9b-tetraidro-1H-dibenzofuran-4-ona oxima;

25 ácido [3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ilóxi]-acético;

éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

- 7,7-dimetil-3-(2-fenetil-[1,3]ditiolan-2-il)-
 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro- dibenzofuran-1-ol;
 éster 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-
 5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido 3-
 5 metilamino-propiónico;
 éster mono [7,7-dimetil-3-(2-fenetil-
 [1,3]ditiolan-2-il)-5a,6,7,8,9,9a-hexaidro-dibenzofuran-1-
 ílico] do ácido but-2-enodióico;
 3-(1,1-dimetilpentil)-2,4-dinitro-5a,6,7,8,9,9a-
 10 hexaidro-dibenzoluran-1-ol;
 3-(1,1-dimetilpentil)-2-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
 hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
 3-(1,1-dimetilpentil)-4-nitro-5a,6,7,8,9,9a-
 hexaidro-dibenzofuran-1-ol;
 15 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
 oxa-benzo[α]azulen-4-ol;
 2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-
 oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;
 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a hexaidro-4bH-
 20 10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;
 2-(1,1-dimetilpentil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-
 10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;
 2-(1,1-dimetilpentil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
 hexaidro- 10- oxa-benzo [α] azulen-9-ona;
 25 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
 hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona;
 4-{2-[2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7, 8,9,9a-hexaidro-
 4bH-10-oxa-benzo [α] azulen-4-ilóxi]-etil} -morfolina;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptila.)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido but-2-
5 enodiólico;

ácido [2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-acético;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,9a-tetraidro-4bH-10-
10 oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo [α]azulen-4,8,9-triol;

éster mono-[9-(3-carbóxi-acriloilóxi)-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxabeno[α]azulen
15 -4-ílico] do ácido but-2-enodiólico;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do ácido fosfórico;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-
20 benzo[α]azulen-4-ol;

2-pentil-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

ácido 4-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-
25 butírico;

2-[2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ilóxi]-N,N-dietil-acetamida;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetóxi)-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ol;

5 éster metílico do ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-
hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
carboxílico;

ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4,9-diidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
10 carboxílico;

2-(1,1-dimetileptil)-5-hidroximatil-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

éster metílico do ácido [2-(1,1-dimetileptil)-4-
hidróxi-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-
15 il] acético;

2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-4b,5,6,7,8,9a-
hexaidro-10-oxa-benzo[α]azulen-9-ona oxima;

2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-5,6,7,8,9,9a-hexaidro-
4bH-10-oxa-benzo [α] azulen-4-ol;

20 ésterílico 2-(1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-do ácido
[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]- acético;

éster mono-[2-(1,1-dimetileptil)-9-iodo-
5,6,7,8,9,9a-hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ílico] do
25 ácido but-2-enodiólico;

ácido 2-(1,1-dimetileptil)-4-hidróxi-5,6,7,8,9,9a-
hexaidro-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-5-carboxílico;

9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro

-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4-ol;

9-amino-2-(1,1-dimetileptil)-5,6,7,8,9,9a-hexaidro

-4bH-10-desóxi-benzo[α]azulen-4-ol;

2-(1,1-dimetileptil)-3-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro

5 -4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

2-(1,1-dimetileptil)-1-nitro-5,6,7,8,9,9a-hexaidro

-4bH-10-oxa-benzo[α]azulen-4,9-diol;

3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-

dibenzofuran-1-ol;

10 éster mono-[3-(1,1-dimetileptil)-6,7,8,9-tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-tetraidro-

dibenzofuran-1-ol;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-1,1-dimetil-2,3-

15 diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

7-(1,1-dimetileptil)-9-metóxi-2,2-dimetil-2,3-

diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

éster mono-[3-(1,1-dimetilpentil)-6,7,8,9-

tetraidro-dibenzofuran-1-ílico] do ácido but-2-enodióico;

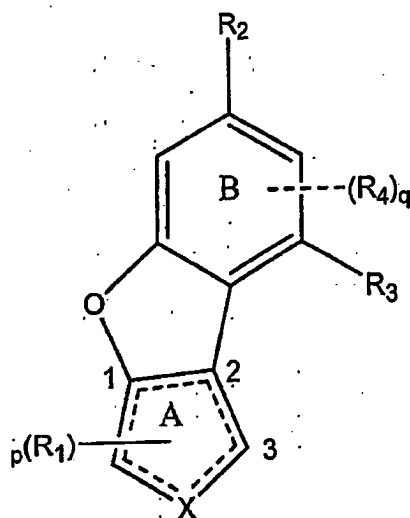
20 7- (1,1-dimetileptil)-9-hidróxi-1,1-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona;

e 3-(1,1-dimetileptil)-7,7-dimetil-6,7,8,9-

tetraidro-dibenzofuran-1-ol.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a
25 reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto representado pela estrutura da fórmula (II):

Fórmula II



19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é um número inteiro de 1 a 3, anel A é insaturado, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, e R; R_2 é OR; e R_3 é um alquila C_1 - C_{12} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado, em que R é da forma previamente definida.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R_1 é hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com um átomo de carbono do anel A um grupo carbonila ou CH_3 ; R_2 é OCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetileptila.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADA** pelo fato de que n é 2, anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com átomo de carbono C6 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na posição C3 ou C4; R_2 é OCH_3 ; e R_3 é 1,1-dimetileptila.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo um composto selecionado do grupo que consiste em 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-1,1-dimetil-
5 2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona e 9-(1,1-dimetileptil)-7-metóxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-1H-dibenzofuran-4-ona.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o diluente compreende uma solução aquosa
10 compreendendo um co-solvente farmaceuticamente aceitável, uma solução ou emulsão micelar preparada com agentes tensoativos iônicos ou não iônicos, naturais ou sintéticos, ou uma combinação de tais co-solvente e soluções ou emulsões micelares.

15 24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo compreende uma solução de etanol, um agente tensoativo e água.

20 25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo é uma emulsão compreendendo triglicerídeos, lecitina, glicerol, um emulsificador, e água.

26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 22, **CARACTERIZADA** pelo
25 fato de que é em uma forma de dosagem única.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é adequada para administração oral.

28.Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é adequada para administração parenteral.

29.Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para
5 prevenir, aliviar ou tratar inflamação, doenças autoimunes, dor, desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas, condições neuroinflamatórias, desordens oculares, desordens ósseas, desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias, desordens do apetite, condições eméticas e certos tipos de
10 câncer, que compreendem administrar a um sujeito que necessita deste um quantidade profilaticamente e/ou terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a inflamação e doenças autoimunes são selecionadas do grupo que compreende artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, alergias e reações alérgicas, esclerose múltipla, lupus sistêmico erimatoso, miastenia grave, diabetes melito tipo I,
20 hepatite, psoríase, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de malabsorção, doença celíaca, doença pulmonar, asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Sjogren.

25 31. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que dor é selecionada do grupo que compreende dor aguda, crônica, periférica, visceral, neuropática, inflamatória e relacionada.

32. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens neurológicas, as doenças neurodegenerativas e as condições neuroinflamatórias são selecionado do grupo que compreende derrame, enxaqueca, dor de cabeça em salvas, eplipsia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coréia de Huntington, doenças associadas a príon, envenenamento do sistema nervoso central, tremor e espasmo muscular, meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de Guillain-Barre.

33. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias são selecionadas do grupo que compreende aterosclerose, pericardite, miocardite, endocardite, arritmia, hipertensão e dano isquêmico do miocárdio.

34. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens ósseas, oculares, do apetite e condições eméticas são selecionadas do grupo que consiste em metabolismo ósseo anormal, doença de Paget, osteoporose, glaucoma, anorexia, caquexia, vômito e náusea.

35. Método, de acordo com a reivindicação 29 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em tumor maligno no cérebro, tumor de pele, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma de útero, mama, e próstata, linfoma, glioma, epiteloma da tireóide, e neuroblastoma.

36. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para prevenir, aliviar ou tratar inflamação, doenças autoimunes, dor, desordens neurológicas, doenças neurodegenerativas, desordens oculares, desordens ósseas, desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias, desordens do apetite, condições eméticas e certos tipos de câncer.

37. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a inflamação e doenças autoimunes são selecionadas do grupo que compreende artrite reumatóide, artrite juvenil, osteoartrite, alergias e reações alérgicas, asma, esclerose múltipla, lupus sistêmico erimatoso; miastenia grave, diabetes melito tipo I, hepatite, psoríase, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, colite ulcerativa, rejeição do tecido em transplantes de órgão, síndromes de malabsorção, doença celíaca, doença pulmonar, asma, crônica bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de Sjogren.

38. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que dor é selecionado do grupo que compreende dor aguda, crônica, periférica, visceral, neuropatia, inflamatória e relacionada.

39. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens neurológicas, as doenças neurodegenerativas e as condições neuroinflamatórias são selecionados do grupo que compreende derrame, enxaqueca, dor de cabeça em salvas, eplipsia, doença de Parkinson,

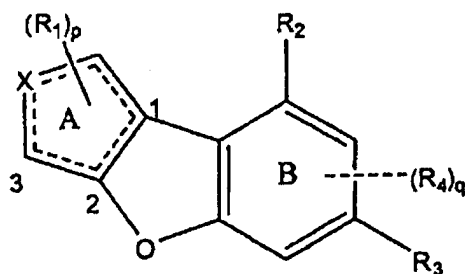
doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, coreia de Huntington, doenças associadas a príon, envenenamento do sistema nervoso central, tremor e espasmo muscular, meningite, encefalite, isquemia cerebral, e síndrome de
5 Guillain-Barre.

40. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens cardiovasculares e cardio-inflamatórias são selecionadas do grupo que compreende aterosclerose, pericardite, miocardite,
10 endocardite, arritmia, hipertensão e dano isquêmico do miocárdio.

41. Uso, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as desordens ósseas, oculares, do apetite e condições eméticas são selecionadas
15 do grupo que consiste em metabolismo ósseo anormal, doença de Paget, osteoporose, glaucoma, anorexia, caquexia, vômito e náusea.

42. Composto de fórmula geral I

Fórmula I



20

CARACTERIZADO pelo fato de que

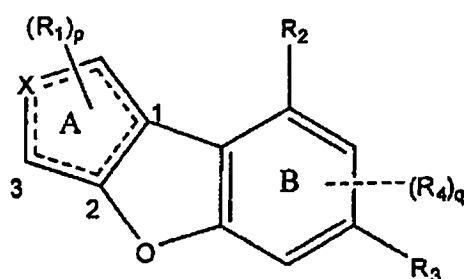
-----representa uma ligação simples;

X é CH₂; R₁ é em cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e CH₃; R₂ é

selecionado do grupo que consiste em OH e OC(O)CH=CHC(O)OH ; R_3 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; R_4 é hidrogênio, p é um número inteiro de 0 a 2 e q é 0.

5 43. Composto de fórmula geral I

Fórmula I



CARACTERIZADO pelo fato de que

-----representa uma ligação simples ou dupla;

10 X é $(\text{CH}_m)_2$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;
anel A é saturado ou insaturado em que a ligação dupla
opcional é posicionada entre C1 e C2 ou C3 e C4, R_1 é em
cada ocorrência independentemente selecionado do grupo que
consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto
15 com o átomo de carbono do anel A um grupo carbonila, OH,
isopropilideno, oxima, iodo e CH_3 ; R_2 é selecionado do grupo
que consiste em OH, OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{C(O)OH}$, OCH_2SCH_3 , OP(O)(OH)_2 ,
 OC(O)CH_3 , $\text{OP(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2 -tetrazol, OCH_2CH_2 -morfolina,
 OC(O)-piperidina , $\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{NHCH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$,
20 OC(O)CH=CHC(O)OH , $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{Br}$ e $\text{OC(O)(CH}_2)_3\text{ONO}_2$;

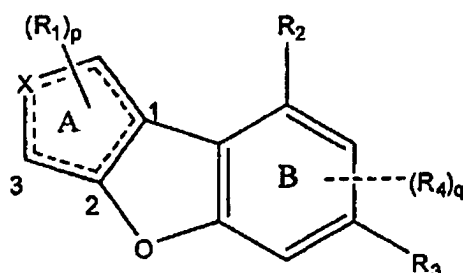
R_3 é selecionado do grupo que consiste em 2-fenetil-[1,3]-ditiolano, 2-metil-[1,3]ditiolan-2-ila, C(O)CH_3 , C(O)OCH_3 , 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; e

R_4 é selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio e NO_2 , p é um número inteiro de 0 a 3, e q é um número inteiro de 0 a 2.

44. Composto de fórmula geral I

Fórmula I



5

CARACTERIZADO pelo fato de que

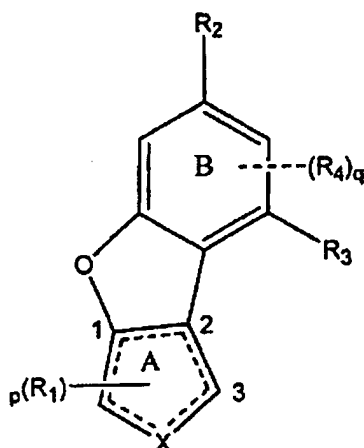
-----representa uma ligação simples;

X é $(\text{CH}_m)_3$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, OH, iodo, oxima, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, NH_2 , $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, CH_2OH , CH_3 , um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono do anel A um grupo carbonila; R_2 é selecionado do grupo que consiste em OH, OCH_2CH_2 -morfolina, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, OCH_2 -
 15 tetrazol, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$; e R_3 é selecionado do grupo que consiste em pentila, 1,1-dimetilpentila e 1,1-dimetileptila; R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e NO_2 , p é um número inteiro de 0 a 3, e q é um
 20 número inteiro de 0 a 2.

45. Composto representado pela estrutura de fórmula (II):

Fórmula II



CARACTERIZADO pelo fato de que

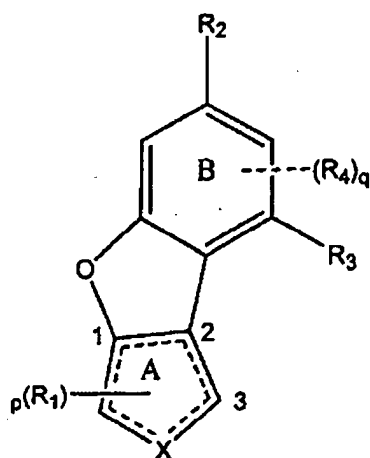
-----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_2$ em que m é um número inteiro de 0 a 2;

5 anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono do anel A um grupo carbonila e CH_3 ; R_2 é OCH_3 ; R_3 é 1,1-dimetileptila; R_4 é hidrogênio, q é 0 e p é 3.

10 46. Composto representado pela estrutura de fórmula (II):

Fórmula II



CARACTERIZADO pelo fato de que

15 -----representa uma ligação simples ou dupla;

X é $(CH_m)_2$ em que m é um número inteiro de 0 a 2; anel A é insaturado e a ligação dupla é posicionada entre C1 e C2, R_1 é um átomo de oxigênio que forma junto com o átomo de carbono C6 do anel A um grupo carbonila e gem-dimetila na
5 posição C3 ou C4; R_2 é OCH_3 ; R_3 é 1,1-dimetileptila; R_4 é hidrogênio, q é 0 e p é 3.