

(11) Número de Publicação: **PT 1554240 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 323/52 (2007.10) **C07C 323/61** (2007.10)
C07C 275/34 (2007.10) **C07C 271/56** (2007.10)
A61K 31/16 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.10.17**

(30) Prioridade(s): **2002.10.21 US 420026 P**
2003.08.15 US 495788 P

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.05.06**
115/2009

(73) Titular(es):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEBAAN 30 2340 BEERSE **BE**

(72) Inventor(es):

JAY M. MATTHEWS **US**
KEITH T. DEMAREST **US**
XIAOLI CHEN **US**
JUNG LEE **US**
PHILIP RYBCZYNSKI **US**

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **TETRALINAS E INDANOS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"TETRALINAS E INDANOS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO"

Campo da Invenção

A invenção refere-se a tetralina e derivados de indano substituídos, composições contendo-os e estes compostos para utilização em terapia.

Antecedentes

Um membro da família do receptor nuclear, um grupo de factores de transição activados por ligando, o receptor activado por proliferadores dos peroxissomas alfa (PPAR alfa) é um factor de transcrição necessário para a regulação de genes relacionados com o metabolismo de ácidos gordos e acção da insulina.

Os receptores PPAR alfa existem, predominantemente, no fígado. Os genes regulados pelo PPAR alfa incluem enzima envolvidas na beta-oxidação de ácidos gordos, a proteína de transporte de ácido gordo do fígado e a apo A1, um componente importante das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Os agonistas selectivos de elevada afinidade do PPAR alfa aumentam a oxidação de ácidos gordos no fígado que, por sua vez, diminui os triglicéridos e ácidos gordos em circulação. A redução nos triglicéridos em circulação pode mediar a diminuição ou melhoria observada na resistência à insulina em animais resistentes à

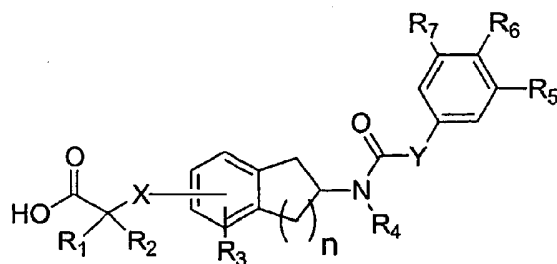
insulina ou diabéticos quando tratados com agonistas do PPAR alfa. Tal tratamento em modelos de obesidade em animais está associado com a perda de peso. Conhecidos como tratamentos para hiperlipidemia, os fibratos são fracos agonistas do PPAR alfa.

Exemplos de agonistas do PPAR alfa, conhecidos de vários modos, úteis para hiperlipidemia, diabetes ou aterosclerose, incluem fibratos, tais como fenofibrato (Fournier), gemfibrozilo (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson), clofibrato (Wyeth-Ayerst, Novopharm), bezafibrato e ciprofibrato e ureidofibratos, tais como GW 7647, GW 9578 e GW 9820 (GlaxoSmithKline). Os agonistas duplos do PPAR alfa/gama conhecidos, úteis como sensibilizadores da Insulina, incluem ragaglitazar (Novo Nordisk), tesaglitazar (AstraZeneca) e GW 409544 (GlaxoSmithKline/Ligand Pharmaceuticals).

O documento EP-A-0399422 descreve derivados benzocicloalcano que são referidos como tendo potente actividade de inibição da acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT).

Sumário

A invenção refere-se a compostos de fórmula (I) abaixo:



Fórmula (I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, éster C_{1-6} ou amida C_{1-6} , em que

cada um de R_1 e R_2 é, independentemente, H, alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ou $(CH_2)_mCO_2R_8$, onde cada um de R_a , R_b e R_8 é, independentemente, H ou alquilo C_{1-6} ou R_1 e R_2 , considerados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados são um cicloalquilo C_{3-7} ;

m está entre 1 e 6;

n é 1 ou 2;

X é O ou S; em que X está na posição 5 ou 6 quando n é 1; e em que X está na posição 6 ou 7 quando n é 2;

R_3 é H, fenilo, alcoxilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} tio, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , nitro, NR_9R_{10} , $NHCO R_{10}$, $CONHR_{10}$; e $COOR_{10}$; e R_3 é orto ou meta em relação a X;

R_4 é H ou $-(\text{alquilenoc}_{1-5})R_{15}$, onde R_{15} é H, alquilo C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquil}_{C_{1-2}})\text{amino}](\text{alquilenoc}_{1-6})$, $(\text{alcoxic}_{1-3}\text{acil})(\text{alquilenoc}_{1-6})$, alcoxilo C_{1-6} , alcenilo C_{3-7} , ou alcinilo C_{3-8} , em que R_4 não

tem mais do que 9 átomos de carbono; R_4 também pode ser $-(\text{alquilenoc}_{1-5})R_{15}$, em que R_{15} é cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, fenil-O-, fenil-S- ou um heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O, e S;

Y é NH, NH-CH₂, ou O;

cada um de R_5 e R_7 é seleccionado, independentemente, de H, alquilo C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} tio, hidroxilo, fenilo, NR₁₁R₁₂ e heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O, e S;

R_6 é seleccionado de alquilo C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} tio, hidroxilo, fenilo, NR₁₃R₁₄ e heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O, e S;

além disso, qualquer um de R_5 e R_6 ou R_6 e R_7 pode ser considerado em conjunto para ser uma porção divalente, saturada ou insaturada, seleccionada de $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ e $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$,

p é 0-2 e q é 1-3, onde a soma (p + q) é de, pelo menos, 2;

cada um de R_9 e R_{10} é, independentemente, alquilo C_{1-6} ;

cada um de R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} é, independentemente, H ou alquilo C_{1-6} ;

em que cada uma das porções hidrocarbilo e heterocarbilo pode ser substituída com 1 a 3 substituintes seleccionados,

independentemente, de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo, nitro, ciano, e metoxilo.

A invenção refere-se, também, a composições que incluem um ou mais compostos de fórmula (I) e um excipiente ou veículo farmacêutico.

Estas composições abaixo podem também incluir agentes farmacêuticamente activos adicionais, tais como agentes redutores de lípido ou agentes redutores de pressão sanguínea ou ambos.

Outro aspecto da invenção inclui os compostos ou composições divulgados para prevenir, tratar ou inibir a progressão de uma doença mediada por PPAR alfa. Exemplos de doenças mediadas pelo PPAR alfa incluem dislipidemia e aterosclerose. A dislipidemia inclui hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista e hipo-HDL-colesterolemia. Por exemplo, a dislipidemia pode ser uma ou mais das seguintes: HDL reduzida (< 35 ou 40 mg/dL), triglicéridos elevados (> 200 mg/dL) e LDL elevada (> 150 mg/dL).

As características e vantagens adicionais da invenção serão evidentes a partir da discussão detalhada, exemplos e reivindicações abaixo.

Descrição Detalhada

A invenção refere-se aos compostos aqui divulgados e de fórmula (I) na secção de Sumário anterior e composições contendo estes.

De acordo com um aspecto da invenção, os compostos ou composições podem estar associados com melhorias (e. g., diminuição) na extensão, duração ou nível de edema ou aumento de peso normalmente associado com outras terapias existentes, tais como, por exemplo, agonistas do PPAR gama. É desejável uma terapia que está associada com a perda de peso ou que, pelo menos, que não afecte o peso. Uma diminuição no nível de ganho de peso ou edema ou uma perda de peso verdadeira melhora, de um modo geral, a saúde e conforto do doente.

De acordo com outro aspecto da invenção, os compostos ou composições podem ser para o tratamento da dislipidemia e uma forma de resistência à insulina, diminuição da tolerância à glucose, hiperinsulinemia ou diabetes Tipo II (fase inicial, intermédia ou tardia), opcionalmente com um ou mais agentes farmacologicamente activos adicionais. Os doentes diabéticos podem também ter algum nível de dislipidemia. A dislipidemia inclui hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista e hipo-HDL-colesterolemia. Por exemplo, a dislipidemia pode ser uma ou mais das seguintes: HDL reduzida (< 35 mg/dL para o homem ou < 39 mg/dL para a mulher), triglicéridos elevados (> 200 mg/dL) e LDL elevada (> 150 mg/dL). Os compostos preferidos da invenção são potentes agonistas do PPAR alfa, proporcionando efeitos tais como níveis elevados no soro de lipoproteínas de elevada densidade (HDL), níveis melhorados de lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e níveis de

triglicéridos no soro mais baixos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), moléculas aterogénicas e/ou ácidos gordos livres (FFA). Tais efeitos são vantajosos para a saúde cardiovascular, para prevenir ou inibir a progressão de aterosclerose ou doença das artérias coronárias (CAD). Deste modo, é desejável reduzir os níveis de triglicéridos e LDL, aumentar os níveis de HDL e reduzir o colesterol total, por exemplo, para os parâmetros das gamas geralmente aceites para estes compostos.

Um objectivo da invenção é proporcionar um agonista do PPAR alfa simples para o tratamento de dislipidemia e uma doença mediada pelo PPAR alfa (tais como diabetes, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glucose ou hiperinsulinemia).

Outro objectivo da invenção é um agonista selectivo do PPAR alfa que é útil para (a) tratar, prevenir ou inibir a progressão de dislipidemia e uma doença mediada pelo PPAR alfa (tal como diabetes, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glucose ou hiperinsulinemia); (b) melhorar (e. g., reduzir) a glucose no soro; (c) melhorar a tolerância à glucose; (d) melhorar os níveis de insulina no soro; (e) melhorar a sensibilidade à insulina; (f) melhorar (e. g., reduzir) os níveis de triglicéridos no soro; (g) reduzir os níveis de LDL; (h) aumentar os níveis de HDL; (i) reduzir os níveis de colesterol total; ou (j) qualquer combinação das anteriores.

A invenção é também descrita abaixo.

A. Termos

Os seguintes termos são definidos abaixo e pela sua utilização ao longo desta descrição.

“Alquilo” inclui hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada com, pelo menos, um hidrogénio removido para formar um grupo radical. Os grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo e assim por diante. O alquilo inclui cicloalquilo, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

“Alcenilo” inclui radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada como acima, com, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono (sp^2). Os alcenilos incluem etenilo (ou vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (ou alilo), isopropenilo (ou 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo e assim por diante. Os radicais hidrocarboneto com uma mistura de ligações duplas e ligações triplas, tais como 2-penten-4-inilo, são aqui agrupados como alcinilos. O alcenilo inclui cicloalcenilo. As formas *cis* e *trans* ou (E) e (Z) estão incluídas na invenção.

“Alcinilo” inclui radicais hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada como acima, com, pelo menos, uma ligação tripla carbono-carbono (sp). Os alcinilos incluem etinilo, propinilos, butinilos e pentinilos. Os radicais hidrocarboneto com uma mistura de ligações duplas e ligações triplas, tal como 2-penten-4-inilo, são aqui agrupados como alcinilos. O alcinilo não inclui cicloalcinilo.

“Alcoxilo” inclui um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com um oxigénio terminal que liga o grupo alquilo ao resto da molécula. O alcoxilo inclui metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo, pentoxilo e assim por diante. O “aminoalquilo”, “tioalquilo” e “sulfonilalquilo” são análogos ao alcoxilo, substituindo o átomo de oxigénio terminal do alcoxilo com, respectivamente, NH (ou NR), S e SO₂. O heteroalquilo inclui alcoxilo, aminoalquilo, tioalquilo e assim por diante.

“Arilo” inclui fenilo, naftilo, bifenililo, tetra-hidronaftilo, indenilo e assim por diante, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

“Heterociclilo” inclui anéis aromáticos e não aromáticos com átomos de carbono e, pelo menos, um heteroátomo (O, S, N) ou porção de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) no anel. Excepto indicado em contrário, um radical heterocíclico pode ter uma valência a ligá-lo ao resto da molécula através de um átomo de carbono, tais como 3-furilo ou 2-imidazolilo, ou através de um heteroátomo, tais como N-piperidilo ou 1-pirazolilo. De um modo preferido, um heterociclilo monocíclico tem entre 5 e 7 átomos no anel ou entre 5 e 6 átomos no anel; podem existir entre 1 e 5 heteroátomos ou porções de heteroátomo no anel e, de um modo preferido, entre 1 e 3 ou entre 1 e 2. Um heterociclilo pode ser saturado, insaturado, aromático (e. g., heteroarilo), não aromático ou fundido.

O heterociclilo também inclui anéis fundidos, e. g., bicíclicos, tais como aqueles opcionalmente condensados com um anel aromático carbocíclico ou heterocíclico com cinco ou seis membros. Por exemplo, “heteroarilo” inclui um anel

heteroaromático com seis membros opcionalmente substituído contendo 1, 2 ou 3 átomos de azoto condensado com um anel aromático heterocíclico ou carbocíclico com cinco ou seis membros. O referido anel aromático heterocíclico com cinco ou seis membros condensado com o referido anel aromático com cinco ou seis membros pode conter 1, 2 ou 3 átomos de azoto, onde é um anel de seis membros, ou 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados de oxigénio, azoto e enxofre, onde é um anel de cinco membros.

Exemplos de heterociclos incluem tiazolilo, furilo, tienilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo e morfolinilo. Por exemplo, os heterociclos ou radicais heterocíclicos preferidos incluem morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclo-hexilimino, tienilo e, de um modo mais preferido, piperidilo ou morfolinilo.

Exemplos ilustrando heteroarilo são tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

“Acilo” refere-se a uma porção carbonilo ligada a um átomo de hidrogénio (*i. e.*, um grupo formilo) ou a uma cadeia alquilo ou alcenilo ou heterociclo.

“Halo” ou “halogéneo” inclui fluoro, cloro, bromo e iodo e, de um modo preferido, fluoro ou cloro como um substituinte num grupo alquilo, com um ou mais átomos halo, tal como

trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, difluorometoxilo ou fluorometiltio.

“Alcanodiilo” ou “alquilenos” representam radicais alcenos bivalentes de cadeia linear ou ramificada, tais como, por exemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno.

“Alcenodiilo” representa, de um modo análogo ao anterior, radicais alcenos de cadeia linear ou ramificada, tais como, por exemplo, propenileno, butenileno, pentenileno ou hexenileno. Em tais radicais, o átomo de carbono que liga um azoto, de um modo preferido, não deverá ser insaturado.

“Aroílo” refere-se a uma porção carbonilo ligada a um grupo aroílo, em que aroílo tem as definições apresentadas anteriormente. Em particular, benzoílo e fenilcarbonilo.

Como aqui definido, dois radicais, em conjunto com o(s) átomo(s) ao qual estão ligados, podem formar um anel carbocíclico ou anel heterocíclico com 4 a 7, 5 a 7 ou 5 a 6 membros opcionalmente substituído, cujo anel pode ser saturado, insaturado ou aromático. Os referidos anéis podem ser como acima definido na secção do Sumário da Invenção. Exemplos particulares de tais anéis são como se segue na próxima secção.

“Sais, ésteres e amidas farmacologicamente aceitáveis” incluem sais de carboxilato, sais de adição de aminoácidos, ésteres e amidas que estão dentro de uma razão benefício/risco razoável, farmacologicamente eficazes e adequados para contacto com os tecidos de doentes sem toxicidade, irritação ou resposta alérgica excessiva. Estes sais, ésteres e amidas podem ser, por

exemplo, alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heteroariloC₂₋₁₀ ou sais, ésteres e amidas heterocíclicos não aromáticos C₂₋₁₀. Os sais, ácidos livres e ésteres são mais preferidos que as amidas no grupo terminal carboxilato/ácido carboxílico à esquerda na fórmula (I). Os sais representativos incluem bromidrato, cloridrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, stearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, gluco-heptonato, lactiobionato e laurilsulfonato. Estes podem incluir catiões de metais alcalinos e alcalino-terrossos, tais como sódio, potássio, cálcio e magnésio, bem como catiões não tóxicos de amónio, amónio quaternário e amina, tais como tetrametilamónio, metilamina, trimetilamina e etilamina. Ver exemplo, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 que é aqui incorporado por referência. As amidas farmaceuticamente aceitáveis representativas da invenção incluem aquelas derivadas de amónia, alquilaminasC₁₋₆ primárias e di(alquilC₁₋₆)aminas secundárias. As amins secundárias incluem porções de anel heteroaromáticas ou heterocíclicas com 5 ou 6 membros, contendo, pelo menos, um átomo de azoto e, opcionalmente, entre 1 e 2 heteroátomos adicionais. As amidas preferidas são derivadas de amónia, alquilaminasC₁₋₃ primárias e di(alquilC₁₋₂)aminas. Os ésteres farmaceuticamente aceitáveis representativos da invenção incluem ésteres de alquiloC₁₋₇, cicloalquiloC₅₋₇, fenilo e fenilalquilo(C₁₋₆). Os ésteres preferidos incluem ésteres de metilo e etilo.

"Doente" ou "indivíduo" inclui mamíferos, tais como humanos e animais (cães, gatos, cavalos, ratos, coelhos, murganhos, primatas não humanos) com necessidade de observação, experiência, tratamento ou prevenção em associação com a doença

ou patologia relevante. De um modo preferido, o doente ou indivíduo é um humano.

“Composição” inclui um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

“Quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade eficaz” significa a quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou médica num sistema tecidular, animal ou humano, que está a ser investigado por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui o alívio dos sintomas da patologia ou distúrbio a ser tratado.

Os hidrocarbilos incluem radicais monovalentes contendo carbono e hidrogénio, tais como alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e cicloalcenilo (aromáticos ou insaturados), bem como os radicais divalentes (ou multi-valentes) correspondentes, tais como alquilenos, alcenilenos, fenilenos e assim por diante. Os heterocarbilos incluem radicais monovalentes e divalentes (ou multi-valentes) contendo carbono, opcionalmente hidrogénio e, pelo menos, um heteroátomo. Exemplos de heterocarbilos monovalentes incluem acilo, aciloxilo, alcóxiacilo, heterociclilo, heteroarilo, aroílo, benzoílo, dialquilamino, hidroxialquilo e assim por diante.

Em terceiro lugar, apenas se pretendem compostos estáveis. Por exemplo, quanto existe um grupo $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ e R pode ser um grupo alcenilo, a ligação dupla é, pelo menos, um carbono removido do azoto de modo a evitar a formação de enamina. De um modo semelhante, quando o $-(\text{CH}_2)_p\text{-N-}(\text{CH}_2)_q-$ pode ser saturado, o(s)

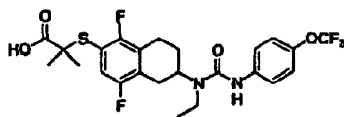
átomo(s) de hidrogénio apropriado(s) é (são) incluído(s) ou omitido(s), como apresentado no $-(CH_2)-N=(CH)-(CH_2)-$ ou $-(CH_2)-NH-(CH)=(CH)-$.

Os compostos da invenção são também descritos na seguinte secção.

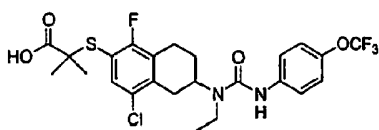
B. Compostos

A presente invenção descreve composições contendo os compostos de fórmula (I), como descrito na secção do Sumário anterior. Exemplos incluem os compostos em que: (a) um de R_1 e R_2 é metilo ou etilo; (b) em que cada um de R_1 e R_2 é metilo; (c) R_1 e R_2 , considerados em conjunto, são ciclobutilo ou ciclopentilo; (d) R_3 é H; (e) R_4 é H ou alquilo C_{2-7} ; (e) R_4 é H ou alquilo C_{2-5} ; (f) R_4 é etilo; (g) R_4 é H; (h) n é 1; (i) n é 2; (j) Y é $NHCH_2$; (k) Y é NH; (l) X é S; (m) X é O; (n) em, pelo menos, um de R_5 e R_7 é H; (o) R_6 é alquilo C_{1-4} , halometoxilo ou halotiometoxilo; (p) R_6 é t-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorotiometoxilo, difluorometoxilo ou dimetilamino; (q) R_3 é H, R_4 é alquilo C_{2-7} e Y é NH; (r) R_4 é alquilo C_{2-5} ; (s) R_6 é ciclopropilmetilo, isopropilo, isobutilo, metiletilamino ou dietilamino; (t) o enantiómero (S) na posição C-2 no indano ou tetralina; (u) o enantiómero (R) na posição C-2 no indano ou tetralina; (v) onde R_{15} é alquilo C_{1-7} , [di(alquil C_{1-2})amino] (alquilenoc C_{1-6}), (alcoxic C_{1-3} acil)(alquilenoc C_{1-6}), alcoxic C_{1-6} , alceniloc C_{3-7} ou alciniloc C_{3-8} ; (w) R_6 é trifluorometiltio ou trifluorometoxilo; ou (x) combinações dos anteriores.

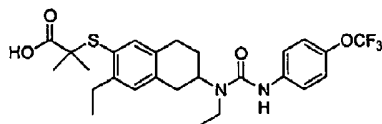
Os compostos preferidos adicionais incluem:



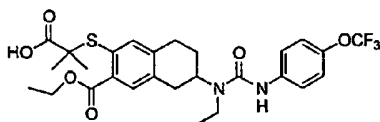
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-tifluorometoxi-fenil)-ureido]-1,4-difluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



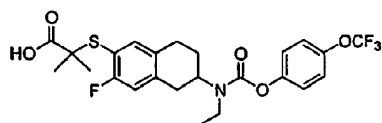
Ácido 2-{4-cloro-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-1-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



Ácido 2-{3-etil-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



Éster etílico do ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etilsulfanil)-7-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftaleno-2-carboxílico



Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxifenoxicarbonil)-amino]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[4-aminofenil)-1-etil-ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Os compostos mais preferidos são seleccionados de:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; e

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

Compostos Relacionados

A invenção proporciona os compostos divulgados e formas farmacêuticamente aceitáveis intimamente relacionadas com os compostos divulgados, tais como seus sais, ésteres, amidas, ácidos, hidratos ou formas solvatadas; formas mascaradas ou protegidas; e misturas racêmicas ou formas enantiomericamente ou opticamente puras. Os compostos relacionados incluem também compostos da invenção que foram modificados para serem detectados, e. g., marcados isotopicamente com ^{18}F para utilização como uma sonda na tomografia de emissão de positrões

(PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton simples (SPECT).

A invenção inclui também os compostos divulgados com um ou mais grupos funcionais (e. g., hidroxilo, amino ou carboxilo) mascarados por um grupo de protecção. Ver e. g., Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., (1999) John Wiley & Sons, NI. Alguns destes compostos mascarados ou protegidos são farmaceuticamente aceitáveis; outros serão úteis como intermediários. Os intermediários e processos sintéticos aqui divulgados e suas pequenas modificações, estão também dentro do âmbito da invenção.

GRUPOS DE PROTECÇÃO DE HIDROXILO

A protecção para o grupo hidroxilo inclui éteres de metilo, éteres de metilo substituídos, éteres de etilo substituídos, éteres de benzilo substituídos e éteres de sililo.

Éteres de Metilo Substituídos

Exemplos de éteres de metilo substituídos incluem metioximetilo, metiltiommetilo, t-butiltiommetilo, benziloximetilo, p-metoxibenziloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, t-butoximetilo.

Éteres de Etilo Substituídos

Exemplos de éteres de etilo substituídos incluem 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benziloxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, e benzilo.

Éteres de Benzilo Substituídos

Exemplos de éteres de benzilo substituídos incluem p-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, p-halobenzilo, 2,6-diclorobenzilo, p-cianobenzilo, p-fenilbenzilo, difenilmetilo.

Ésteres

Para além dos éteres, um grupo hidroxilo pode ser protegido como um éster. Exemplos de ésteres incluem formato, benzoilformato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, benzoato.

Sulfonatos

Exemplos de sulfonatos incluem sulfato, metanossulfonato (mesilato), benzilsulfonato e tosilato.

GRUPOS DE PROTECÇÃO DE AMINO

A protecção para o grupo amino inclui carbamatos, amidas e grupos de protecção de -NH especiais.

Exemplos de carbamatos incluem carbamatos de metilo e etilo, carbamatos de etilo substituídos, carbamatos de clivagem assistida, carbamatos de clivagem fotolítica, derivados do tipo ureia e carbamatos mistos.

Carbamatos

Exemplos de carbamatos de metilo e etilo incluem metilo, etilo, 9-fluorenilmetilo e 4-metoxifenacilo.

Etilo Substituído

Exemplos de carbamatos de etilo substituídos incluem 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, t-butilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, benzilo, p-metoxibenzilo, p-nitrobenzilo, p-bromobenzilo, p-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo e difenilmetilo.

Clivagem Fotolítica

Exemplos de clivagem fotolítica incluem m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibenzilo, o-nitrobenzilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzilo e fenil(o-nitrofenil)metilo.

Amidas

Exemplos de amidas incluem N-formilo, N-acetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoílo, N-p-fenilbenzoílo e ftaloílo.

PROTECÇÃO PARA O GRUPO CARBONILO

Acetais e Cetais Cíclicos

Exemplos de cetais e acetais cíclicos incluem 1,3-dioxanos e 5-metileno-1,3-dioxano.

PROTECÇÃO PARA O GRUPO CARBOXILO

Ésteres

Ésteres de Metilo Substituídos

Exemplos de ésteres de metilo substituídos incluem 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benziloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo e *p*-metoxifenacilo. Exemplos de ésteres também incluem ésteres de alquilo de cadeia linear ou ramificada, tais como terc-butilo, etilo, propilo, isopropilo e butilo.

Ésteres de Benzilo Substituídos

Exemplos de ésteres de benzilo substituídos incluem trifenilmetilo, diphenilmetilo, 9-antrilmetilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, *p*-bromobenzilo, *o*-nitrobenzilo, *p*-nitrobenzilo, *p*-metoxibenzilo, 2,6-dimetoxibenzilo, piperonilo, 4-picolilo e *p*-P-benzilo.

Ésteres de Sililo

Exemplos de ésteres de sililo incluem trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo e di-*t*-butilmetilsililo.

C. Métodos Sintéticos

A invenção proporciona métodos de preparar os compostos divulgados de acordo com os métodos sintéticos orgânicos tradicionais, bem como métodos sintéticos combinatórios ou de matriz. Os Esquemas 1 é 10 descrevem vias sintéticas sugeridas. Utilizando estes Esquemas, as linhas gerais abaixo e os exemplos, um especialista na técnica pode desenvolver métodos análogos ou semelhantes para um determinado composto que estão no âmbito da invenção.

Um especialista na técnica irá reconhecer que a síntese dos compostos da presente invenção pode ser efectuada ao adquirir um intermediário ou compostos intermediários protegidos descritos em qualquer um dos esquemas aqui divulgados. Um especialista na técnica irá também reconhecer que, durante qualquer um dos

processos para a preparação dos compostos na presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reactivos em qualquer uma das moléculas envolvidas. Isto pode ser obtido através de grupos de protecção convencionais, tais como aqueles descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estes grupos de protecção podem ser removidos numa fase conveniente, utilizando métodos conhecidos na técnica.

Exemplos das vias sintéticas descritas incluem os Exemplos Sintéticos 1 a 57. Os compostos análogos aos compostos alvo destes exemplos podem ser, e em muitos casos foram, preparados de acordo com vias semelhantes. Os compostos divulgados são úteis na investigação básica e como agentes farmacêuticos, como descrito na secção seguinte.

Orientação Geral

Uma síntese preferida de Fórmula **14**, onde X é S (e R₃ é H) é demonstrada nos Esquemas 1-5.

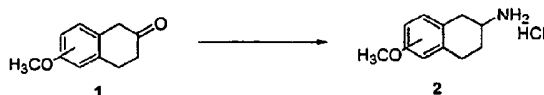
As abreviaturas ou acrónimos aqui utilizados incluem:

AcOH (ácido acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida);

DCE (1,2-dicloroetano); DIC (cloridrato de cloreto de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DMF (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); mCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzóico); NMI (1-metilimidazole); TEA

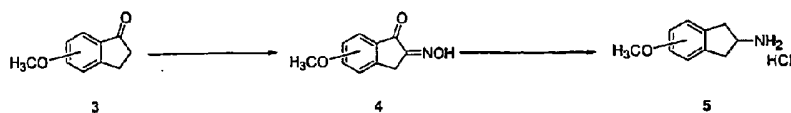
(tri-etilamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetra-hidrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina).

Esquema 1



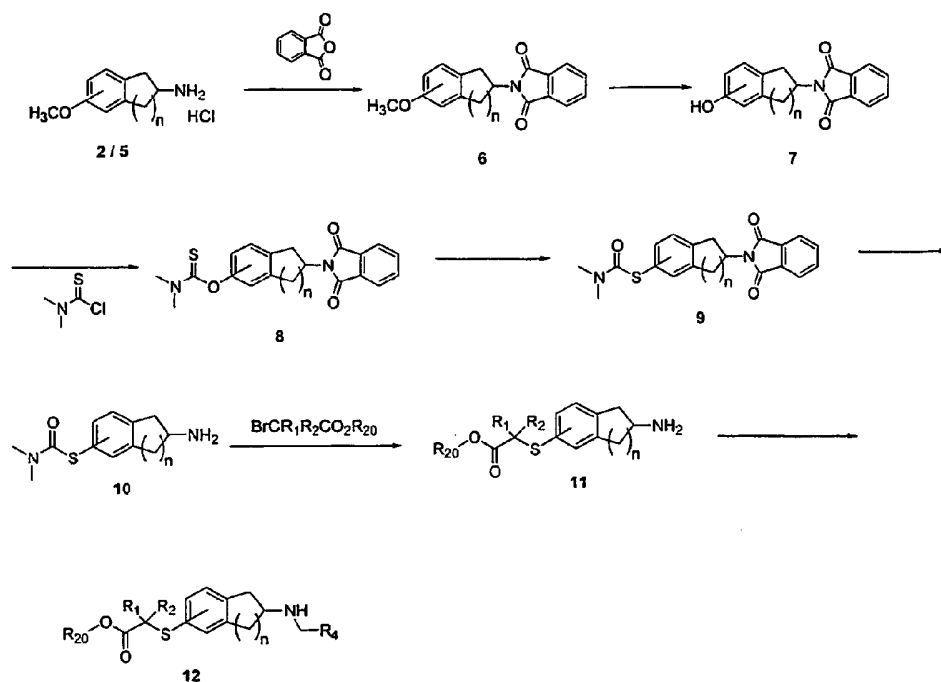
De acordo com o Esquema 1, as tetralinas podem ser preparadas por conversão do composto 1 no composto **2**. Por exemplo, uma metoxi-2-tetralona, tal como 6-metoxi-2-tetralona, pode ser tratada com um reagente, tal como acetato de amónio ou amónia, ou hidroxilamina. A imina correspondente pode ser reduzida com uma agente de redução apropriado, tal como boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio e a oxima resultante pode ser cataliticamente reduzida utilizando paládio ou platina num solvente prótico polar, tal como metanol, etanol ou acetato de etilo, para obter um composto racémico **2**. A preparação do sal cloridrato pode ser facilmente efectuada por um especialista na técnica.

Esquema 2



De acordo com o Esquema 2, os indanos podem ser preparados por conversão de um composto 3 num composto 5. Por exemplo, quanto uma metoxiindanona, tal como 5-metoxi-1-indanona, é tratada com um agente de acilação, tal como nitrito de butilo ou nitrito de isoamilo, na presença de uma quantidade catalítica de ácido, tal como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, num solvente polar, tal como metanol ou éter, é obtida uma ceto-oxima 4. A redução de um composto 4 pode ser obtida utilizando o(s) agente(s) redutor(es) apropriado(s), tais como hidreto de alumínio e lítio ou hidrogénio e um catalisador, tal como paládio ou platina, num solvente apropriado, tal como ácido acético-ácido sulfúrico, THF ou metanol, a uma temperatura apropriada. A escolha dos métodos de formação de sal pode ser facilmente determinada por um especialista na técnica.

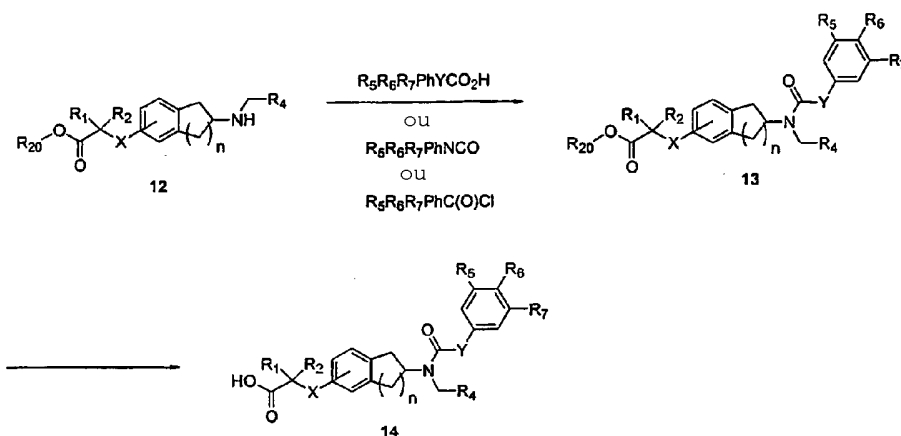
Esquema 3



De acordo com o Esquema **3**, um composto **2** ou **5** pode ser convertido num composto **12**. Por exemplo, quando um cloridrato de amina racémico é tratado com uma base, tal como hidreto de sódio ou hidreto de lítio num solvente aprótico polar, tal como DMF ou THF e consequentemente feito reagir com um anidro, tal como anidro ftálico a temperaturas elevadas, pode ser proporcionada uma imida cíclica **6**. A clivagem de éteres de metilarilo de Fórmula **6** num composto de Fórmula **7** pode ser efectuada utilizando um ácido de Lewis, tal como tribrometo de boro, tricloreto de boro, cloreto de alumínio ou iodeto de trimetilsililo em solventes não polares apróticos, tal como tolueno, diclorometano ou dicloroetano, com ou sem arrefecimento. A acilação de fenóis de Fórmula **7** num composto de Fórmula **8** pode ser efectuada utilizando cloretos de tiocarbamoílo, tal como cloreto de dimetilaminotiocarbamoílo ou cloreto de dietiltiocarbamoílo e uma amina terciária não reactiva, tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano, num solvente aprótico, tal como diclorometano, DMF ou THF, com ou sem arrefecimento. Os compostos de Fórmula **8** podem ser rearranjados termicamente nos compostos de Fórmula **9**, a temperaturas entre 180 °C e 350 °C, quer puros ou fundidos ou utilizando solvente com elevado ponto de ebulição, tal como DOWTHERM ® A (uma mistura de bifenilo e éter de bifenilo vendida, por exemplo, por Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI EUA), N,N-dimetilanilina, éter de difenilo ou decalina. Os compostos de Fórmula **10** podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula **9**, por tratamento com um nucleófilo adequado, tal como hidrazina, sulfureto de disódio ou metilamina em solvente polar apropriado, tal como etanol ou THF a temperaturas elevadas. A conversão de Fórmula **10** em compostos de Fórmula **11** pode ser efectuada utilizando um reagente apropriado, tal como hidróxido de potássio num solvente

alcoólico, tal como etanol ou metanol, hidreto de alumínio e lítio em THF ou éter, seguido por alquilação utilizando um halogeneto de alquilo apropriadamente substituído, tal como 2-bromoisobutirato de *terc*-butil, bromoacetato de etilo ou 2-bromobutirato de etilo e um agente redutor, tal como boro-hidreto de lítio ou boro-hidreto de sódio. Os compostos de Fórmula **11** podem ser substituídos para proporcionar os compostos de Fórmula **12**, utilizando um ácido carboxílico ou um cloreto de ácido e um agente redutor apropriado, tal como borano-THF ou borano-dimetilsulfureto, utilizando solventes apróticos, tal como THF, diclorometano ou hexanos. Alternativamente, a substituição pode ser efectuada utilizando um aldeído e um agente redutor, tal como cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio, em solventes apróticos apropriados, tal como THF, diclorometano ou dicloroetano.

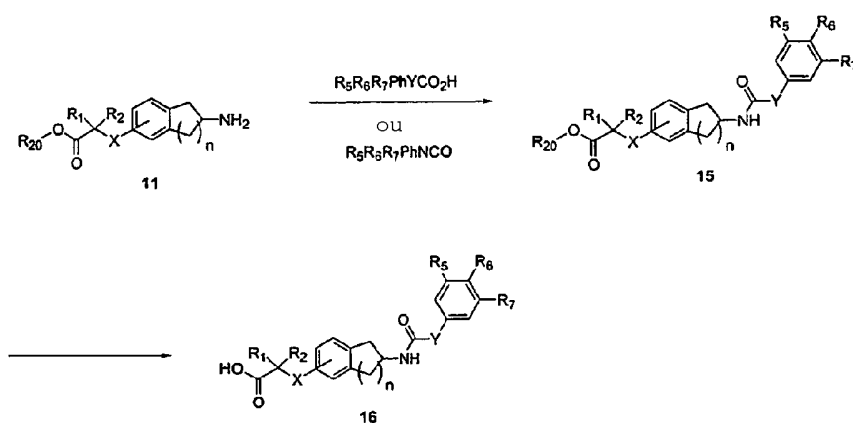
Esquema 4



De acordo com o Esquema 4, os compostos de Fórmula **13** podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula **12** por acilação de uma amina secundária com um ácido arilacético, utilizando cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo puro ou em tolueno ou

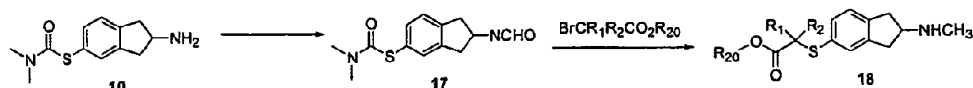
diclorometano com ou sem DMF catalítica. Alternativamente, a ligação pode ser efectuada utilizando condições peptídicas convencionais, tal como EDC, DCC ou DIC em diclorometano. Quando $Y = \text{NH}$ ou O , pode ser utilizando um isocianato de arilo ou cloroformato de arilo, respectivamente, num solvente aprótico não polar, tal como THF, diclorometano ou hexano, para proporcionar os compostos de Fórmula **13**. A escolha dos métodos de desprotecção pode ser facilmente determinada por um especialista na técnica, para proporcionar os compostos de Fórmula **14**.

Esquema 5



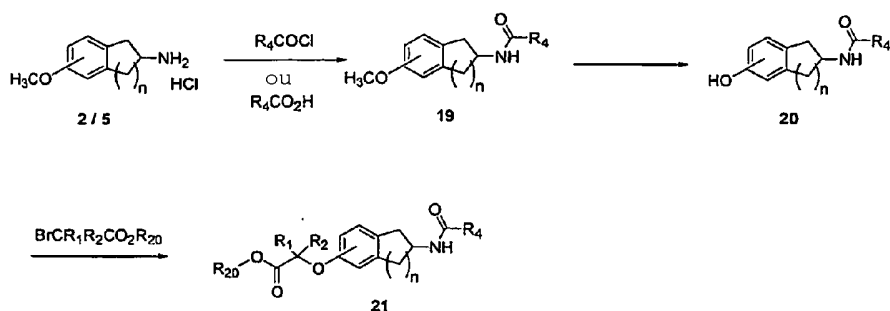
Do mesmo modo, os compostos de Fórmula **16** podem ser preparados a partir dos compostos de Fórmula **11** por acilação da amina primária, como indicado no Esquema 5, para proporcionar os compostos de Fórmula **15**. A escolha dos métodos de desprotecção pode ser facilmente determinada por um especialista na técnica, para proporcionar os compostos de Fórmula **16**.

Esquema 6



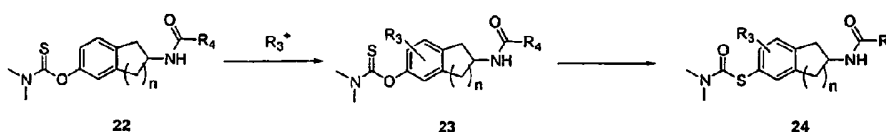
Um composto de Fórmula **18** pode ser preparado a partir de um composto de Fórmula **10**, como demonstrado no Esquema 6. Por exemplo, o composto de Fórmula **10** pode ser tratado com formato de etilo ou formato de amônio, puro ou na presença de um solvente adequado, tal como diclorometano ou diclorometano, com ou sem aquecimento, para proporcionar um composto de Fórmula **17**. Os compostos de Fórmula **17** podem ser convertidos nos compostos de Fórmula **18** utilizando um reagente apropriado, tal como hidreto de alumínio e lítio num solvente adequado, tal como THF ou éter, seguido por alquilação utilizando um halogeneto de alquilo apropriadamente substituído, tal como 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo, bromoacetato de etilo ou 2-bromobutirato de etilo e um agente redutor, tal como boro-hidreto de lítio ou boro-hidreto de sódio.

Esquema 7



Uma síntese preferida de Fórmula **21**, quando X é O (e R₃ é H) é demonstrada no Esquema 7. Por exemplo, quando os compostos de Fórmula 2 ou 5 são acilados com um ácido carboxílico ou um cloreto de ácido, como descrito anteriormente, são preparados os compostos de Fórmula **19**. A clivagem de éteres de metilarilo de Fórmula **19** num composto de Fórmula **20** pode ser efectuada utilizando um ácido de Lewis, tal como tribrometo de boro, tricloreto de boro, cloreto de alumínio ou iodeto de trimetilsililo em solventes apróticos não polares, tal como tolueno, diclorometano ou dicloroetano, com ou sem arrefecimento. Os compostos de Fórmula **20** podem ser convertidos nos compostos de Fórmula **21** por tratamento com uma base apropriada, tal como carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidróxido de potássio e um halogeneto de alquilo apropriadamente substituído, tal como 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo, bromoacetato de etilo ou 2-bromobutirato de etilo, num solvente adequado, tal como DMF ou metanol.

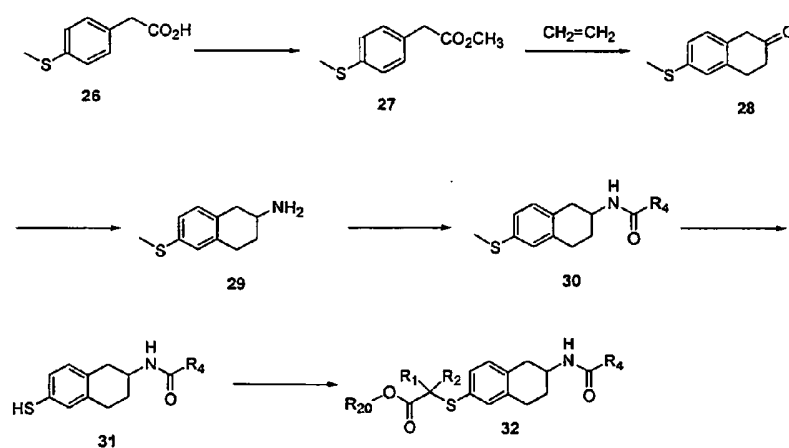
Esquema 8



Os compostos de Fórmula **24** podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula **22**, como demonstrado no Esquema 8. Por exemplo, o composto de Fórmula **22** pode ser tratado com uma base apropriada, tal como butil-lítio ou *sec*-butil-lítio, num solvente apropriado, tal como éter ou THF, com ou sem TMEDA e arrefecimento e com o electrófilo apropriado, tal como halogeneto de alquilo, aldeídos ou persulfuretos, para

proporcionar os compostos de Fórmula **23**. Os compostos de Fórmula **23** podem ser convertidos nos compostos de Fórmula **24** de um modo análogo ao descrito no Esquema 3, para a transformação do composto **8** no composto **9**.

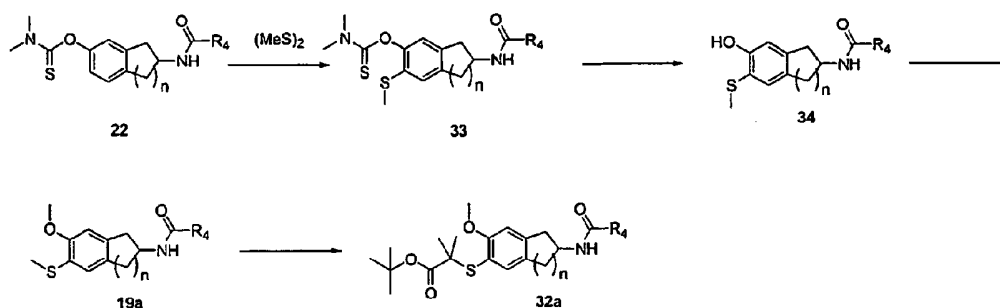
Esquema 9



Uma síntese alternativa para os compostos de Fórmula **32** é descrita no Esquema **9**. Por exemplo, quando ácido 4-metiltiofenilacético, Fórmula **26**, é tratado com cloreto de oxalilo ou cloreto de tionilo na presença de metanol, é proporcionado um composto de Fórmula **27**. O tratamento de compostos de Fórmula **27** com um ácido de Lewis, tal como cloreto de alumínio, num solvente clorado, tais como clorofórmio ou dicloroetano, na presença de um alceno, tal como etileno, proporcionar tetralonas de Fórmula **28**. Utilizando o processo descrito no Esquema 1, podem ser preparadas as tetralinas de Fórmula **29**. Os compostos de Fórmula **29** podem ser substituídos para proporcionar os compostos de Fórmula **30** utilizando um ácido carboxílico sob as condições de ligação descritas anteriormente ou um cloreto de ácido com uma amina terciária, tais como

diisopropiletilamina ou trietilamina num solvente adequado, tais como diclorometano ou dicloroetano. Um composto de Fórmula **30** pode ser convertido num composto de Fórmula **31** utilizando um agente de oxidação, tal como *m*CPBA ou peróxido de hidrogénio, num solvente adequado, tal como cloreto de metileno, seguido por tratamento subsequente dos compostos de Fórmula **30** com anidro trifluoroacético com ou sem um solvente, tal como clorofórmio, seguido por tratamento com uma amina terciária, tal como trietilamina ou diisopropiletilamina, num solvente adequado, tal como metanol, proporciona os compostos de Fórmula **31**. Alternativamente, a desprotecção do éter de tiol em compostos de Fórmula **30** pode ser efectuada utilizando uma base, tal como sulfureto de sódio de *terc*-butilo, sódio, metiltiol de sódio, num solvente, tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona ou amónia, para proporcionar os compostos de Fórmula **31**. Utilizando química análoga à descrita no Esquema 3 para a transformação do composto **10** no composto **11**, os compostos de Fórmula **31** podem ser facilmente convertidos nos compostos de Fórmula **32**.

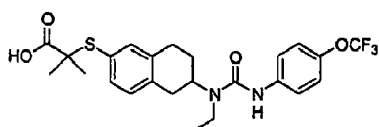
Esquema 10



De acordo com o Esquema **10**, os compostos de Fórmula **22** podem ser facilmente convertidos nos compostos de Fórmula **32a**, onde $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$. Por exemplo, os compostos de Fórmula **22** podem ser

tratados com uma base apropriada, tal como butil-lítio ou sec-butil-lítio, num solvente apropriado, tal como éter ou THF, com ou sem TMEDA e arrefecimento e o persulfureto apropriado, tal como persulfureto de dimetilo ou persulfureto de dibenzilo, proporciona os compostos de Fórmula **33**. A remoção do tiocarbamato de dimetilamino dos compostos de Fórmula **33** é efectuada utilizando hidróxido de potássio ou sódio num solvente apropriado, tal como água, metanol, ou etanol com ou sem aquecimento, para proporcionar os compostos de Fórmula **34**. Os compostos de Fórmula **34** podem ser metilados para proporcionar os de Fórmula **19a** utilizando iodeto de metilo, dimetilsulfato ou diazometano num solvente apropriado, tal como DMF, metanol ou diclorometano, com ou sem base, tal como carbonato de cézio ou carbonato de potássio. Utilizando química análoga à descrita no Esquema 9 para a transformação do composto de Fórmula **30** nos Compostos de Fórmula **32**, os compostos de Fórmula 32a podem ser facilmente sintetizados a partir dos compostos de Fórmula **19a**.

Via 1



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenilureido)]-5,6,7,8-tetra-hidronaftal-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Composto 1.0 (Exemplo 1)

A. Cloridrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamina.

Esquema 1. A uma solução de 6-metoxi-2-tetralona (10,0 g; 56,7 mmol) dissolvida em MeOH (400 mL) é adicionado acetato de amônio (65 g; 0,84 mol) e a reacção foi agitada durante 30 min, à TA. À reacção é adicionado cianoboro-hidreto de sódio (17,8 g; 0,28 mol) e a reacção foi submetida a refluxo, durante 1-2 h. A reacção é arrefecida, o solvente removido sob pressão reduzida, o resíduo diluído com EtOAc e adicionado NaOH 1 N para atenuar a reacção. A fase aquosa é separada e a fase orgânica lavada com H₂O, solução salina saturada, seca sob Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo em bruto que foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com CH₂Cl₂/MeOH:NH₄OH (10%) para proporcionar 5,0 g (50%) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-ilamina como um óleo escuro. A uma solução do composto do título em éter (100 mL) arrefecida para 0 °C é borbulhada com HCl (g) até a solução ficar saturada. A suspensão é agitada durante 30 min, adicionais, à TA e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O restante sólido é triturado com éter, filtrado, lavado com éter e seco sob pressão reduzida para proporcionar 4,9 g de cloridrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamina como um sólido branco.

LC/MS: C₁₁H₁₅NO: m/z 178 (M+1)

B. 2-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona.

Esquema 3. A uma suspensão agitada de NaH a 60% (6 g; 0,182 mmol) em DMF (400 mL) é adicionada 6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamina (30 g; 0,140 mol), em porções, a 0 °C. A mistura reaccional é aquecida até, à TA e agitada durante 1 h adicional. O anidro ftálico (20,7 g; 0,139 mol) é adicionado numa porção, à TA, após o que a mistura reaccional é agitada durante 1 h adicional, seguida por 18 h a 120 °C. A reacção foi deixada a arrefecer até, à TA, diluída com H₂O e extraída várias vezes com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água, solução salina saturada, secos sob Na₂SO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido em bruto foi triturado com MeOH, filtrado e seco sob vácuo para proporcionar 29,1 g (67%) de 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona como um sólido branco-sujo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83-7,86 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 6,96-6,99 (d, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 4,50-4,59 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,61 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H).

LC/MS: C₁₉H₁₇NO₃: m/z 308 (M+1)

C. 2-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona.

Esquema 3. A 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona (29 g; 94,3 mmol) dissolvida em CH₂Cl₂ anidro (500 mL), arrefecida para -60 °C é adicionada, gota a

gota, a uma solução 1,0 M de tribrometo de boro-CH₂Cl₂ (471 mL) para manter a temperatura reaccional entre -50 e -60 °C. Após a conclusão da adição, a mistura reaccional é deixada aquecer até, à TA e agitada durante 4 h adicionais. A reacção é arrefecida para 0 °C, atenuada com NaHCO₃ saturado (400 mL) e agitada durante 0,5 h adicionais, à TA. O precipitado é filtrado, lavado exaustivamente com H₂O, suspenso em éter, filtrado e seco sob vácuo para proporcionar 25,4 g (92%) de 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona como um sólido branco-sujo.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (bs, 1H), 7,82-7,89 (m, 4H), 6,84-6,87 (d, 1H), 6,52-6,56 (m, 2H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,45 (bs, 1H), 3,25-3,34 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H)

LC/MS: C₁₈H₁₅NO₃: m/z 294 (M+1)

D. Éster O-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ílico] do ácido dimetil-tiocarbâmico.

Esquema 3. A 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)isoindole-1,3-diona (25,4 g; 86,5 mmol) dissolvida em DMF anidra (200 mL) é adicionado 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (48,5 g; 4,32 mol) seguido por cloreto de dimetilaminotiocarbamoílo (53,4 g; 4,32 mol) e a solução foi agitada, à TA, durante 4 h. A reacção é vertida em gelo-água (1 L) e agitada durante 18 h. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e seco sob vácuo. O sólido em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com um gradiente de hexanos-

EtOAc para proporcionar 30 g (91%) de éster -O-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilílico] do ácido dimetiltiocarbâmico como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83-7,86 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,07-7,10 (d, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 4,54-4,65 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,88-3,09 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H).

LC/MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 381 (M+1)

E. Éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 3. A um frasco de fundo redondo de 50 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação, pré-aquecido para 330 °C num banho de areia, é adicionado, numa porção, éster O-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico] do ácido dimetil-tiocarbâmico (5,32 g; 13,9 mmol). O fundido é agitado durante 7-8 min, a 330 °C, depois rapidamente arrefecido para a TA com um fluxo de N_2 . O resíduo em bruto é purificado por cromatografia flash (SiO_2) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,1 g (58%) de éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,86 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,07-7,10 (d, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H),

3,61-3,70 (m, 1H), 2,89-3,09 (m, 9H), 2,61-2,75 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H)

LC/MS: $C_{21}H_{20}N_2O_3S$: m/z 381 (M+1)

F. Éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 3. Um frasco de 3 gargalos, equipado com um condensador de refluxo e agitador mecânico é carregado com EtOH (115 mL) e éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico (8,7 g; 23,5 mmol). É adicionada, numa porção, hidrazina (6,6 mL; 2,11 mol), à TA e a reacção foi submetida a refluxo com agitação mecânica durante 40 min. A reacção é arrefecida para a TA e o sólido branco gelatinoso é filtrado e lavado exaustivamente com éter. As lavagens de éter são combinadas, evaporadas sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi depois triturado com éter, filtrado e o éter evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 6,1 g (100%) do éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico como um óleo amarelo.

LC/MS: $C_{13}H_{18}N_2OS$: m/z 251 (M+1)

G. Éster terc-butílico do ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema 3. Ao éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico (6,1 g; 24,4 mmol),

dissolvido em MeOH (25 mL) é adicionada uma solução de KOH (4,1 g; 73,2 mmol) em MeOH (25 mL), à TA. A solução é agitada a refluxo, durante 5 h e arrefecida para a TA. É adicionado 2-bromoisobutirato de terc-butilo (16,3 g; 73,2 mmol) à solução e agitado durante 16 h, à TA. É adicionado NaBH₄ (9,2 g; 2,44 mol) e a reacção é agitada durante 48 h adicionais, à TA. A reacção é atenuada com H₂O, o solvente evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo em bruto particionado entre H₂O e CH₂Cl₂. A fase aquosa é extraída com CH₂Cl₂ e os extractos orgânicos combinados foram seco sob Na₂SO₄, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para proporcionar os 4,7 g (60%) de éster terc-butílico do ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como um óleo castanho. LC/MS: C₁₈H₂₇NO₂S: m/z 266 (M+1)

H. Éster terc-butílico do ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema 3. Ao éster terc-butílico do ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (4,7 g; 14,6 mmol), dissolvido em CH₂Cl₂ (25 mL), é adicionado DIEA (3,3 mL; 18,9 mmol) e a mistura reaccional é arrefecida para 0 °C. É adicionado, gota a gota, cloreto de acetilo (1,25 mL; 17,5 mmol) a uma velocidade para manter a temperatura entre 0-5 °C. A reacção foi deixada aquecer até, à TA e agitada durante 16 h. A reacção foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O óleo em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO₂), eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc, para proporcionar 1,7 g (32%) de éster terc-butílico do ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetra-

hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como um sólido castanho claro.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,26 (m, 2H), 6,99-7,01 (d, 1H), 5,46-5,48 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 3,08-3,15 (dd, 1H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 15H)

LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$: m/z 308 (M+1)

I. Éster terc-butílico do ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (1,7 g; 4,64 mmol) em THF (42 mL) é adicionada, gota a gota, uma solução de borano-THF 1,0 M (42 mL), à TA. A reacção foi deixada em agitação durante 18 h, à TA, atenuada cuidadosamente com MeOH e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo residual foi depois submetido a azeotropia com MeOH (3x) para proporcionar 1,9 g (100%) de uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico e o seu complexo de borano como um óleo.

LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}-\text{BH}_3$: m/z 308 ((M+BH₃)+1)

J. Éster terc-butílico do ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Esquema 4. A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico e complexo de borano (1,9 g; 5,2 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (15 mL) é adicionado isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (1,6 g; 7,8 mmol) e a reacção foi agitada, à TA, durante 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO₂), eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc, para proporcionar 1,66 g (58%) de éster terc-butílico do ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico, como uma espuma branca.

LC/MS: C₂₈H₃₅F₃N₂O₄S: m/z 497 ((M-C₄H₈)+1)

K. Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

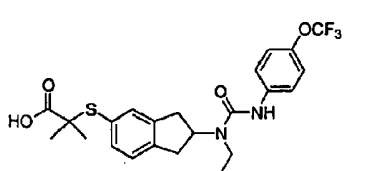
Esquema 4. Ao éster terc-butílico do ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (1,66 g; 3,0 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (15 mL) é adicionado TFA (15 mL) e a reacção foi agitada, à TA, durante 1,5 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc, para proporcionar 0,643 g (43%) de ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-

trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,45-7,48 (m, 2H), 7,06-7,24 (m, 5H), 4,44 (m, 1H), 3,43-3,45 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,41-1,46 (s, 6H), 1,21-1,29 (m, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 497 (M+1)

Via 2



Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Composto 2.0 (Exemplo 2)

A. 5-Metoxiindan-1,2-diona-2-oxima.

Esquema 2. A uma solução de 5-metoxiindan-1-ona (75,8 g; 0,467 mol) em MeOH (1,4 L) a 45 °C é adicionado, gota a gota, nitrito de butilo (81 mL; 0,693 mol) durante 45 min. É depois adicionado HCl concentrado (45 mL) à solução quente durante 20 min e a reacção foi deixada em agitação, a 45 °C, durante 1,5-2 h adicionais. A suspensão reaccional é arrefecida, o precipitado filtrado, lavado várias vezes com MeOH frio e seco

sob vácuo, para proporcionar 55,8 g (62%) de 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima, como um sólido bege.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,80-7,83 (m, 1H), 6,95 (bs, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,47 (bs, 1H)

LC/MS: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: m/z 192 (M+1)

B. Cloridrato de 5-metoxiindan-2-ilamina.

Esquema 2. A 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima (55,7 g; 0,291 mol), suspensa em ácido acético glacial (0,99 L) é adicionado H_2SO_4 concentrado (67 mL), seguido por Pd-C a 10% (27 g) e a reacção é misturada num dispositivo de Parr sob H_2 a 60 psi durante 18 h. A reacção é purificada com N_2 , filtrada através de uma almofada de celite e lavada com AcOH. O solvente é removido sob pressão reduzida para 1/5 do volume e o restante solvente é diluído com H_2O (500 mL), arrefecido para 0 °C e neutralizado para pH 10 com NaOH aquoso a 50%. A fase aquosa é extraída extensivamente várias vezes com CHCl_3 e os extractos são combinados, lavados com H_2O , solução salina saturada, secos sob Na_2SO_4 , filtrados e evaporados sob pressão reduzida para proporcionar 77,3 g (66%) de um óleo em bruto. O óleo foi submetido a cromatografia flash (SiO_2) eluída com 40:2,2:0,2 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH para proporcionar 43,8 g (37%) de um óleo escuro. O óleo é dissolvido em éter (1 L), arrefecido para 0 °C e a solução é saturada com HCl (g). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido triturado com éter, filtrado, e lavado com éter para proporcionar 43,8 g (30%) de cloridrato de 5-metoxiindan-2-ilamina como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,08–7,11 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,69–6,72 (d, 1H), 3,78–3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,08–3,19 (m, 2H), 2,57–2,68 (m, 2H), 1,51 (s, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: m/z 192 (M+1)

P.F. = 240 – 241 °C

C. 2-(5-Metoxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona.

Esquema 3. A uma suspensão de NaH a 60% (8 g; 0,240 mol) em DMF (250 mL), arrefecida para 0 °C, é adicionado cloridrato de 5-metoxiindan-2-ilamina (40,0 g; 0,2 mol) e a suspensão agitada durante 1 h, à TA. É adicionado, numa porção, anidro ftálico (30 g; 0,2 mol) e suspensão agitada durante 1-1,5 h adicionais, à TA, seguida por agitação, a 120 °C, durante 96 h. A reacção é arrefecida e diluída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com H_2O , o precipitado resultante filtrado, lavado com EtOAc, MeOH e seco sob vácuo para proporcionar 25,2 g (43%) de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona como um sólido branco. A fase orgânica é lavada com H_2O , evaporada sob pressão reduzida e o sólido é triturado com MeOH, filtrado, e seco para proporcionar 19,7 g adicionais (33%) de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,83–7,87 (m, 2H), 7,68–7,74 (m, 2H), 7,10–7,13 (d, 1H), 6,73–6,78 (m, 2H), 5,08–5,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48–3,65 (m, 2H), 3,07–3,18 (m, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: m/z 294 (M+1)

D. 2-(5-Hidroxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona.

Esquema 3. A 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona (19,7 g; 67 mmol) dissolvida em CH₂Cl₂ anidro (350 mL) e arrefecida para -60 °C é adicionada, gota a gota, uma solução 1,0 M de tribrometo de boro-CH₂Cl₂ (340 mL) a uma velocidade de modo a manter a temperatura interna entre -50 e -60 °C. A mistura reaccional é deixada aquecer até, à TA e agitada durante 5 h adicionais. A reacção é arrefecida para 0 °C, atenuada com NaHCO₃ saturado (500 mL) e agitada durante 0,5 h adicionais, à TA. O precipitado é filtrado, lavado com H₂O, suspenso em éter, filtrado e seco sob vácuo para proporcionar 14,8 g (79 %) de 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona como um sólido bege.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 4H), 6,98-7,01 (d, 1H), 6,56-6,62 (m, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 3H), 2,99-3,10 (m, 2H)

LC/MS: C₁₇H₁₃NO₃: m/z 280 (M+1)

F. Éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 3. A 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindole-1,3-diona (31 g; 0,11 mol) dissolvida em DMF anidra (400 mL) é adicionado 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano (62 g; 0,55 mol) seguido por cloreto de dimetilaminotiocarbamoílo (68 g; 0,55 mol) e a solução foi agitada, à TA, durante 16 h. A reacção é vertida em gelo-água (1 L) e agitada durante 18 h. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e seco sob vácuo para proporcionar 41,6 g (100%) de éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico.

il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico como um sólido bege.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,87 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,17-7,24 (d, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 5,13-5,25 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H)

G. Éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 3. A um frasco de fundo redondo de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação, pré-aquecido para 330 °C num banho de areia, é adicionado, numa porção, éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico (6,30g; 18,7 mmol). O fundido é agitado durante 12 min, a 338 °C, rapidamente arrefecida para a TA com um fluxo de N_2 e o resíduo em bruto purificado por cromatografia flash (SiO_2) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,88 g (61%) de éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico como um sólido branco-sujo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,87 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,22-7,36 (m, 3H), 5,10-5,22 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,06-3,23 (m, 9H)

LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 367 (M+1)

H. Éster S-(2-aminoindan-5-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 3. Um frasco de 3 gargalos, equipado com um condensador de refluxo e um agitador mecânico, é carregado com EtOH (98 mL) e éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico (6,9 g; 20,6 mmol). É adicionada, numa porção, hidrazina (5,8 mL; 186 mmol), à TA e a reacção foi submetida, a refluxo, com agitação mecânica durante 30 min. A reacção é arrefecida para TA e o sólido branco gelatinoso é filtrado e lavado várias vezes com éter. As lavagens de éter são combinadas, evaporadas sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi depois triturado com éter, filtrado e o éter evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 4,6 g (95%) de éster S-[2-aminoindan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico como um óleo castanho.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,15-7,33 (m, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,05-3,22 (m, 8H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,17 (bs, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: m/z 237 (M+1)

I. Éster terc-butílico do ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema 3. Ao éster S-(2-aminoindan-5-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico (4,9 g; 20,9 mmol), dissolvido em MeOH (60 mL) é adicionada uma solução de KOH (11,8 g; 0,210 mol) em MeOH (110 mL), à TA. A solução é agitada a refluxo, durante 5 h e arrefecida para a TA. É adicionado 2-bromoisobutirato de terc-butilo (7,0 g; 31,3 mmol) à solução e agitada durante 18 h,

à TA. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo em bruto particionado entre H₂O e EtOAc. A fase aquosa é extraída com EtOAc e os extractos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, solução salina saturada, secos sob Na₂SO₄, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para proporcionar 4,9 g (76%) de éster terc-butílico do ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como um óleo castanho.

LC/MS: C₁₇H₂₅NO₂S: m/z 308 (M+1)

J. Éster terc-butílico do ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema 3. Ao éster terc-butílico do ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (14,6 g; 47,4 mmol), dissolvido em CH₂Cl₂ (100 mL), é adicionado TEA (8,6 mL; 61,7 mmol) e a mistura reaccional é arrefecida para 0 °C. É adicionado, gota a gota, cloreto de acetilo (4,1 mL; 57,6 mmol) a uma velocidade para manter uma temperatura entre 0-5 °C. A reacção foi deixada aquecer até, à TA, agitada durante 16 h, diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O óleo em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 11,7 g (71%) de éster terc-butílico do ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como um sólido bege.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,35 (m, 2H), 7,15-7,18 (d, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 3,25-3,39 (dd, 2H), 2,74-2,80 (d, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,43 (s, 15H)

LC/MS: $C_{19}H_{27}NO_3S$: m/z 294 (M+1)

K. Éster terc-butílico do ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema 3. A uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (11,7 g; 33,5 mmol) em THF (280 mL) é adicionada, gota a gota, uma solução de borano-THF 1,0 M (226 mL), à TA. A reacção foi deixada em agitação durante 5 h, à TA, arrefecida para 0 °C, atenuada com MeOH (100 mL) e evaporada sob pressão reduzida. O óleo residual foi depois submetido a azeotropia com MeOH (3x) para proporcionar 11 g (100%) de uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico e seus complexo de borano como um óleo.

LC/MS: $C_{19}H_{29}NO_2SBH_3$: m/z 336 ((M+BH₃)+1)

L. Éster terc-butílico do ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Esquema 4. A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico e complexo do borano (11,0 g; 33 mmol), dissolvido em CH₂Cl₂ (100 mL), é adicionado isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (10,2 g; 50,2 mmol) e a reacção foi deixada em agitação, à TA, durante 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 11,2 g (62%) de

éster terc-butílico do ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como uma espuma branca.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,36 (m, 4H), 7,10-7,19 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,97-5,08 (m, 1H), 3,22-3,39 (m, 4H), 3,01-3,09 (dd, 2H), 1,42-1,44 (m, 15H), 1,23-1,28 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 483 ((M- C_4H_8)+1)

M. Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Esquema 4. Ao éster terc-butílico do ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (4,8 g; 8,91 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) é adicionado TFA (15 mL) e a reacção foi agitada, à TA, durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2) eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,13 g (73%) de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como um sólido branco.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,35 (m, 4H), 7,15-7,17 (d, 1H), 7,08-7,11 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,94-5,04 (m, 1H), 3,18-3,36 (m, 4H), 2,98-3,07 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,19-1,28 (t, 3H)

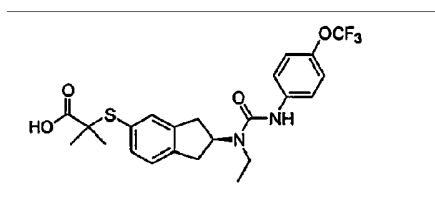
LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 483 (M+1)

P.F. = 73-77 °C

Os seguintes 14 compostos foram preparados seguindo os Esquemas 3 e 4 e Passos J, K, L e M da Via 2, substituindo os reagentes e ajustando as condições reacionais consoante necessário:

Ácido (S)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Composto 2.1 (Exemplo 3)

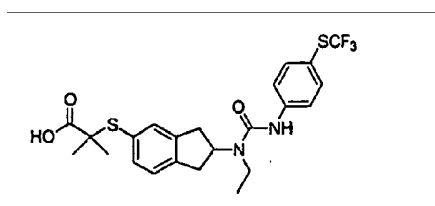


O intermediário L (11 g) da Via 2 foi resolvido por cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD; gradiente isocrático com hexano/metanol/etanol: 92/4/4) para proporcionar o (S)-intermediário L (4,8 g). Utilizando o Passo M da Via 2, foi preparado o Composto 2.1 (3,1 g).

LC/MS: C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S: m/z 483 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Composto 2.2 (Exemplo 4)



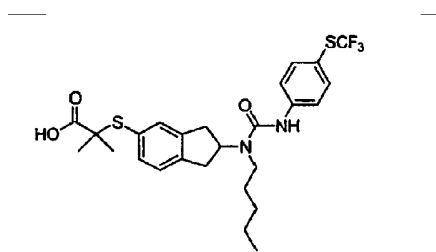
O Composto 2.2 (0,33 g; 57% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-trifluorotiometoxilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 1,16-1,20 (t, 3H), 1,38 (s, 6H), 3,09-3,23 (m, 4H), 3,37-3,44 (q, 2H), 4,95-5,06 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (s, 4H)

LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: m/z 499 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

Composto 2.3 (Exemplo 5)



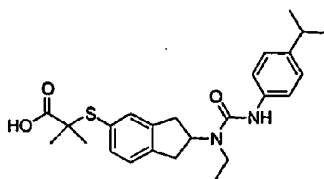
O Composto 2.3 (0,22 g; 32% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de valerilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 0,844-0,890 (t, 3H), 1,20-1,31 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,45-1,58 (m, 2H), 3,07-3,22 (m, 6H), 4,89-4,99 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 4H)

LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.4 (Exemplo 6)



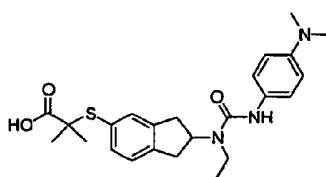
O Composto 2.4 (0,18 g; 34% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-isopropilfenilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 1,16-1,23 (m, 9H), 1,38 (s, 6H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 4H), 3,37-3,39 (m, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 441 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.5 (Exemplo 7)



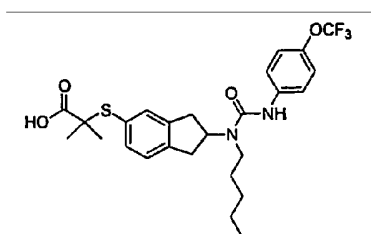
O Composto 2.5 (0,34 g; 66% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-dimetilaminofenilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 1,15-1,20 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 2,88 (s, 1H), 3,05-3,69 (m, 4H), 3,31-3,69 (m, 2H), 4,94-5,06 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 442 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.6 (Exemplo 8)



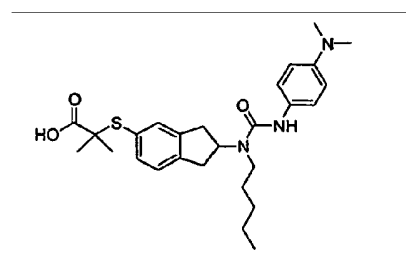
O Composto 2.6 (0,29 g; 77% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de valerilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 0,847-0,893 (t, 3H), 1,20-1,29 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,58-1,60 (m, 2H), 3,04-3,29 (m, 6H), 4,89-4,99 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H)

LC/MS: $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4S$: m/z 525 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.7 (Exemplo 9)



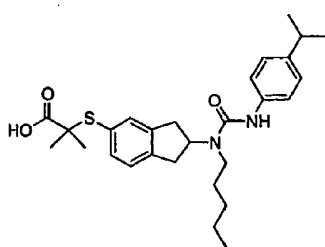
O Composto 2,7 (0,25 g; 36% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o composto 2.5, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de valerilo.

RMN de ^1H (CD_3OD); δ 0,869-0,915 (t, 3H), 1,17-1,31 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,57-1,65 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 3,12-3,29 (m, 6H), 4,94-5,02 (m, 1H), 6,80-6,83 (d, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H)

LC/MS: $C_{27}H_{37}N_3O_3S$: m/z 484 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.8 (Exemplo 10)

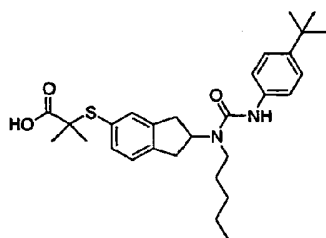


O Composto 2,8 (5 mg; 14% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o composto 2.4, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de valerilo.

LC/MS: $C_{28}H_{38}N_2O_3S$: m/z 483 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-terc-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.9 (Exemplo 11)



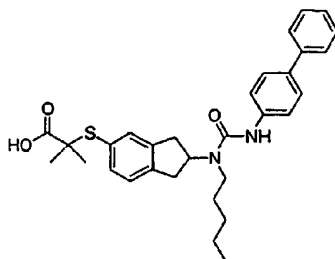
O Composto 2.9 (4 mg; 9% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o composto 2.3, substituindo o

isocianato de 4-trifluorotiofenilo com isocianato de 4-terc-butilfenilo.

LC/MS: $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

Ácido 2-[2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

Composto 2.10 (Exemplo 12)

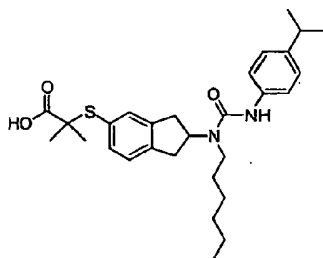


O Composto 2.10 (3 mg; 7% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o composto 2.3, substituindo o isocianato de 4-trifluorotiofenilo com isocianato de 4-bifenililo.

LC/MS: $C_{31}H_{36}N_2O_3S$: m/z 517 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.11 (Exemplo 13)

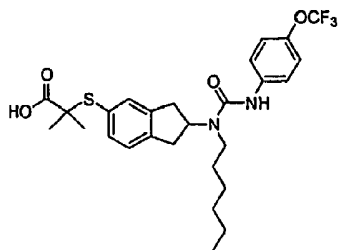


O Composto 2,11 (13 mg; 44% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.4, substituindo o cloreto de valerilo com cloreto de caproílo.

LC/MS: $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.12 (Exemplo 14)

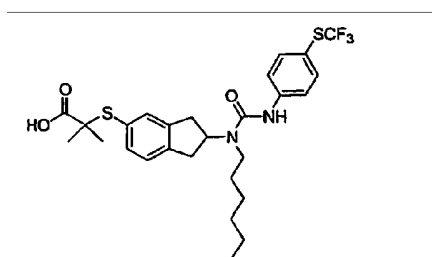


O Composto 2.12 (18 mg; 54% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o cloreto de valerilo com cloreto de caproílo.

LC/MS: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4S$: m/z 539 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.13 (Exemplo 15)

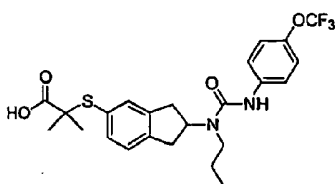


O Composto 2.13 (14 mg; 36% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.2, substituindo o cloreto de valerilo com cloreto de caproílo.

LC/MS: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3S_2$: m/z 555 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.14 (Exemplo 16)

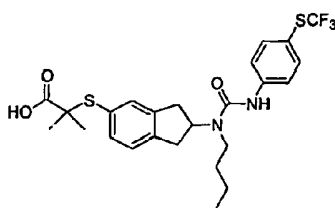


O Composto 2.14 (1,2 mg; 3% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de propionilo.

LC/MS: C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S: m/z 497 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.15 (Exemplo 17)

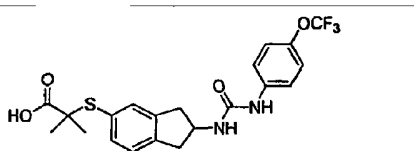


O Composto 2.15 (11 mg; 32% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de butirilo.

LC/MS: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3S_2$: m/z 527 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.16 (Exemplo 18)



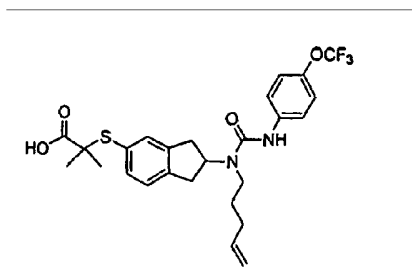
O Composto 2.16 (11 mg; 49% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2, por acilação com isocianato de 4-trifluorometoxifenilo.

LC/MS: $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$: m/z 455 (M+1)

Via 3

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 3.0 (Exemplo 19)



Ao éster terc-butílico do ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,220 g; 0,72 mmol), dissolvido em DCE (4 mL), é adicionado pent-4-enal (0,060 mg; 0,72 mmol), seguindo por triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,21 g; 1,0 mmol) e a mistura reaccional agitada durante 18 h, à TA. A mistura reaccional foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, solução salina saturada, seca sob Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o éster terc-butílico do ácido 2-metil-2-(2-pent-4-enilaminoindan-5-ilsulfanil)propiónico como um óleo em bruto.

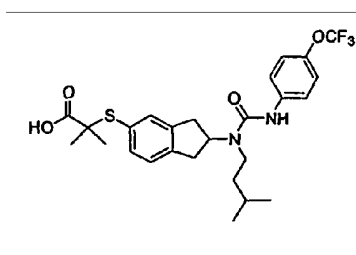
O Composto 3.0 (0,149 mg; 40% para 3 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e os passos L e M, por acilação com isocianato de 4-trifluorometoxifenilo:

LC/MS: C₂₆H₂₉F₃N₂O₄S: m/z 522 (M+1)

Os seguintes 2 compostos foram preparados seguindo os Esquemas 3 e 4, Via 3 e Passos L e M da Via 2, substituindo os reagentes e ajustando as condições reacionais consoante necessário:

Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 3.1 (Exemplo 20)

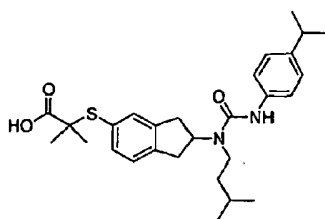


O Composto 3.1 (13 mg; 29% para 3 passos; sólido branco) foi preparado seguindo Via 3, substituindo o pent-4-enal com isobutiraldeído e acilação com isocianato de 4-trifluorometoxifenilo.

LC/MS: $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4S$: m/z 525 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 3.2 (Exemplo 21)



O Composto 3.2 (11 mg; 27% para 3 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 3 e o composto 3.1, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-isopropilfenilo.

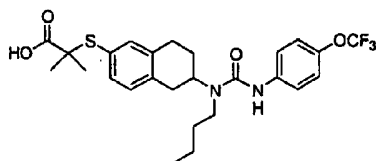
RMN de ^1H (CD_3OD); δ 0,877-0,895 (dd, 6H), 1,19-1,22 (dd, 6H), 1,42-1,53 (m, 9H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,17-3,48 (m, 4H), 4,98-5,03 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 5H), 7,32-7,35 (m, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 483 (M+1)

Os seguintes 3 compostos foram preparados seguindo os Esquemas 1 e 3 e os Passos J e K da Via 1, substituindo os reagentes e ajustando as condições reacionais consoante necessário:

Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.1 (Exemplo 22)

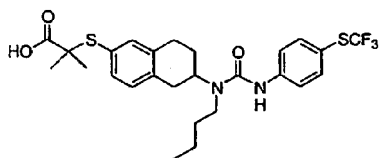


O Composto 1.1 (41 mg; 68% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo Via 1, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de butirilo.

LC/MS: C₂₆H₃₁F₃N₂O₄S: m/z 525 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.2 (Exemplo 23)



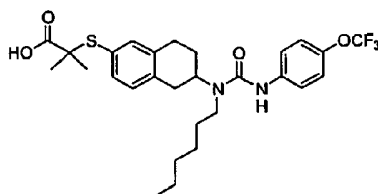
O Composto 1.2 (23 mg; 34% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo Via 1 e o composto 1.1, substituindo o

cloreto de acetilo com cloreto de butirilo e o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-trifluorotiofenilo.

LC/MS: $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3S_2$: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.3 (Exemplo 24)



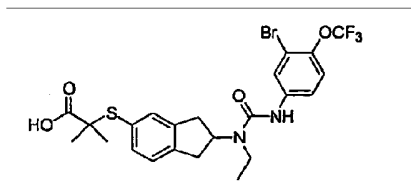
O Composto 1.3 (36 mg; 57% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 1, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de caproílo.

LC/MS: $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 553 (M+1)

Os seguintes 2 compostos foram preparados seguindo os Esquemas 3 e 4 e os Passos L e M da Via 2, substituindo os reagentes e ajustando as condições reacionais consoante necessário:

Ácido 2-{2-[3-(3-bromo-4-trifluorometoxifenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.17 (Exemplo 25)



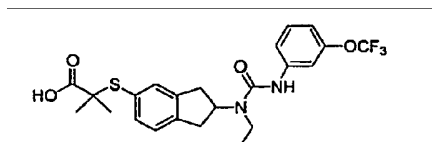
O Composto 2.17 (0,018 g; 19% para 3 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 3-bromo-4-trifluorometoxifenilo. À 3-bromo-4-trifluorometoxianilina (0,214 g; 0,836 mmol) em THF (1 mL) é adicionado dicarbonato de di-terc-butilo (0,255 g; 1,17 mmol) seguindo por 4-dimetilaminopiridina (0,102 g; 0,835 mmol). Após a conclusão da efervescência (30 min.), foi adicionada uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,058 g; 0,167 mmol) em THF (1 mL) e a mistura reaccional agitada durante 18 h, à TA.

Utilizando os Passos K e L da Via 2, foi preparado o composto do título.

LC/MS: $C_{23}H_{24}BrF_3N_2O_4S$: m/z 563 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(3-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.18 (Exemplo 26)

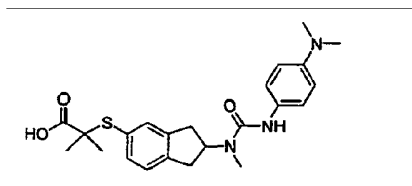


O Composto 2,18 (13 mg; 12% para 3 passos; sólido branco) foi preparado seguindo o Exemplo 2.0, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 3-trifluorometoxifenilo. A uma solução de carbonildiimidazole (0,454 g; 2,8 mmol) em THF (2 mL), aquecida para 50 °C, é adicionada, gota a gota, 3-trifluorometoxianilina (0,522 g; 2,94 mmol). Após 15 min, a reacção é arrefecida e adicionada a uma solução de éster terc-butílico do ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,077 g; 0,22 mmol) em THF (1 mL).

LC/MS: $C_{23}H_{25}F_3N_2O_4S$: m/z 483 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.19 (Exemplo 27)



A. Éster *S*-(2-formilamino-indan-5-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico.

Esquema 6. Ao éster *S*-[2-aminoindan-5-ílico] do ácido dimetiltiocarbâmico (2,0 g; 8,46 mmol) em CHCl₃ (10 mL) é adicionado formato de etilo (50 mL) e a reacção aquecida a 55 °C, durante 24 h. A reacção é arrefecida, o solvente removido sob pressão reduzida e o óleo em bruto purificado por cromatografia flash (SiO₂) eluída com um gradiente de acetato de etilo-metanol, para proporcionar 0,77 g (35%) de éster *S*-(2-formilaminoindan-5-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico, como um sólido branco.

LC/MS: C₁₃H₁₆N₂O₂: m/z 264 (M+1)

B. Éster terc-butílico do ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)-propiónico.

Esquema 6. Ao éster *S*-(2-formilaminoindan-5-ílico) do ácido dimetiltiocarbâmico (0,772 g; 2,9 mmol) em THF (9 mL) sob N₂, é adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1,0 M

(9 mL) a 0 °C. A reacção é aquecida para a TA, depois agitada a refluxo, durante 24 h. A reacção é arrefecida para 0 °C, atenuada com H₂O e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em MeOH (4 mL), ao qual é adicionado Cs₂CO₃ (0,304 g; 0,93 mmol), 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo (0,311 mL; 1,39 mmol) e NaBH₄ (2,0 g; 52,8 mmol). A mistura reaccional é agitada durante 18 h, depois removida sob pressão reduzida e o resíduo particionado entre EtOAc e H₂O. As camadas são separadas, a fase aquosa extraída com EtOAc, os extractos orgânicos combinados, lavados com solução salina saturada, secos sob Na₂SO₄, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo em bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂), eluída com um gradiente de CH₂Cl₂-MeOH, para proporcionar 0,186 g (20%) de éster *terc*-butílico do ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)propiónico como um óleo.

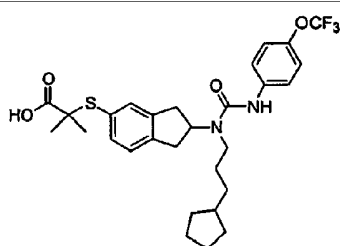
LC/MS: C₁₈H₂₇NO₂S: m/z 321 (M+1)

O Composto 2.19 (44 mg; 65% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e os Passos L e M, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-dimetilaminofenilo.

LC/MS: C₂₃H₂₉N₃O₃S: m/z 428 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.20 (Exemplo 28)

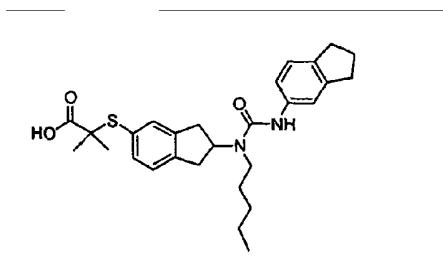


O Composto 2.20 (39 mg; 49% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de 3-ciclopentilpropionilo.

LC/MS: C₂₉H₃₅F₃N₂O₄S: m/z 565 (M+1)

Ácido 2-[2-(3-indan-5-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

Composto 2.21 (Exemplo 29)

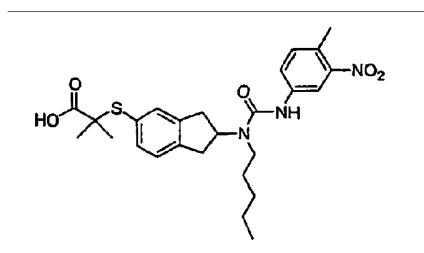


O Composto 2.21 (9,3 mg; 24% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.3, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de valerilo e o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de indanilo.

LC/MS: $C_{28}H_{36}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-3-nitrofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.22 (Exemplo 30)

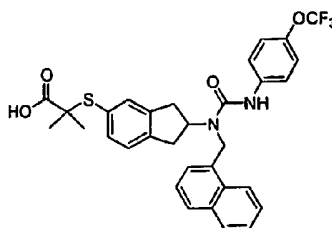


O Composto 2.22 (5,0 mg; 12% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o composto 2.3, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-metil-3-nitrofenilo.

LC/MS: $C_{26}H_{33}N_3O_5S$: m/z 500 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-naftalen-1-ilmetil-3-(4-trilfluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-propiónico

Composto 3.4 (Exemplo 31)

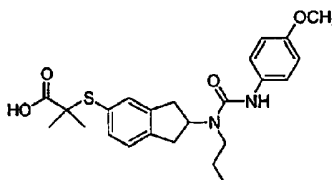


O Composto 3.4 (2,9 mg; 4% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 3, substituindo o pent-4-enal com 1-naftaldeído.

LC/MS: $C_{32}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 595 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-metoxifenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.23 (Exemplo 32)



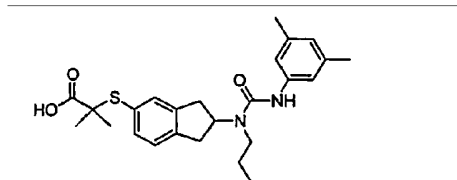
O Composto 2.23 (21 mg; 64% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.14, substituindo o

isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-metoxifenilo.

LC/MS: $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$: m/z 443 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3,5-dimetilfenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.24 (Exemplo 33)

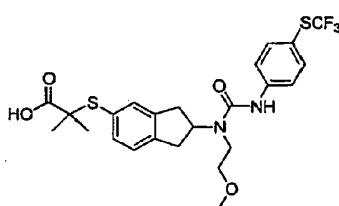


O Composto 2.24 (19 mg; 57% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.14, substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 3,5-dimetilfenilo.

LC/MS: $C_{25}H_{32}N_2O_3S$: m/z 441 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(2-metoxietil)-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.25 (Exemplo 34)

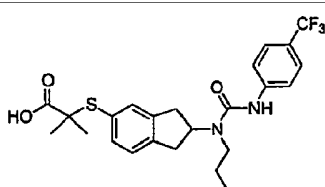


O Composto 2.25 (7,0 mg; 16% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de metoxiacetilo.

LC/MS: C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S₂: m/z 529 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-propiónico

Composto 2.26 (Exemplo 35)



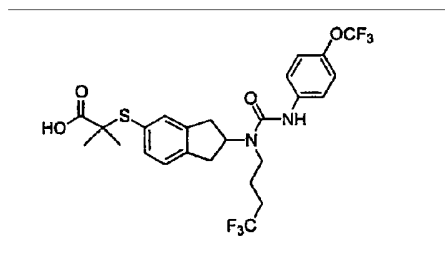
O Composto 2.26 (20 mg; 56% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.14, substituindo o

isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-trifluorometilfenilo.

LC/MS: $C_{24}H_{27}F_3N_2O_3S_2$: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Composto 2.27 (Exemplo 36)

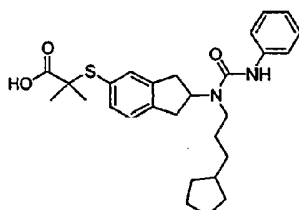


O Composto 2,27 (10 mg; 26% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.0, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de trifluorometilbutirilo.

LC/MS: $C_{25}H_{26}F_6N_2O_4S$: m/z 564 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-fenilureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.28 (Exemplo 37)

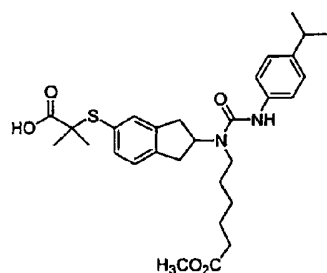


O Composto 2.28 (38 mg; 56% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.0, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de ciclopentilpropionilo e o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de fenilo.

LC/MS: $C_{28}H_{36}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

Éster metílico do ácido 6-[1-[5-(1-carboxi-1-metiletilsulfanil)indan-2-il]-3-(4-isopropilfenil)-ureido]hexanóico

Composto 2.29 (Exemplo 38)

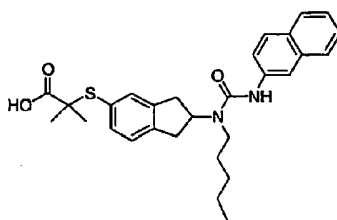


O Composto 2.29 (12 mg; 38% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.4, substituindo o cloreto de acetilo com éster metílico do ácido 5-clorocarbonil-pentanóico.

LC/MS: $C_{30}H_{40}N_2O_5S$: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-metil-2-[2-(3-naftalen-2-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]propiónico

Composto 2.30 (Exemplo 39)

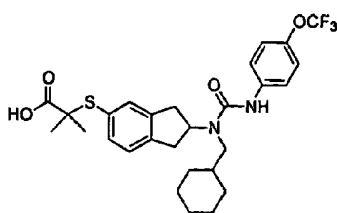


O Composto 2.30 (15 mg; 39% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.3, substituindo o isocianato de 4-trifluorotimetoxifenilo com isocianato de 2-naftilo.

LC/MS: $C_{29}H_{34}N_2O_3S$: m/z 491 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-ciclo-hexilmetil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.31 (Exemplo 40)

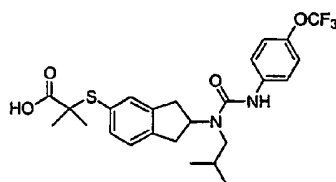


O Composto 2.31 (15 mg; 25% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.0, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de ciclo-hexilacetilo.

LC/MS: $C_{28}H_{33}F_3N_2O_4S$: m/z 551 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-isobutil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 3.5 (Exemplo 41)

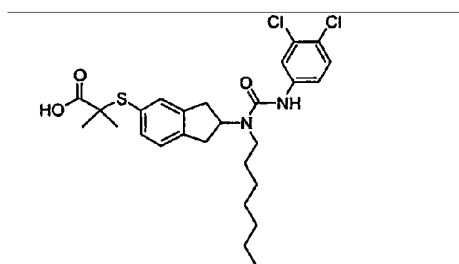


O Composto 3.5 (10 mg; 12% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 3 e o Composto 3.0, substituindo o pent-5-enal com 2-metilpropionaldeído.

LC/MS: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 511 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.32 (Exemplo 42)

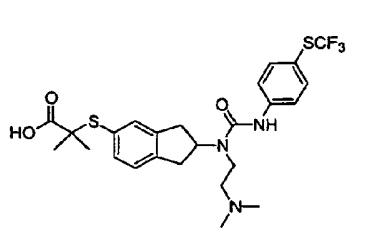


O Composto 2.32 (6,7 mg; 12% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.0, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de heptanoílo e o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 3,4-diclorofenilo.

LC/MS: $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3S$: m/z 538 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.33 (Exemplo 43)

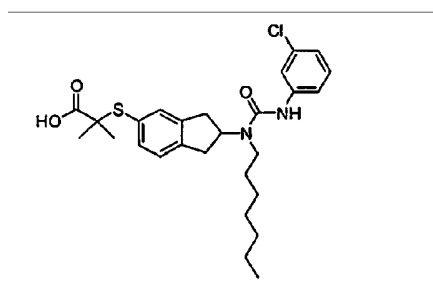


O Composto 2.33 (1,9 mg; 4% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.2, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de dimetilaminoacetilo e o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-trifluorometiltiofenilo.

LC/MS: $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3S_2$: m/z 542 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3-clorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 2.34 (Exemplo 44)

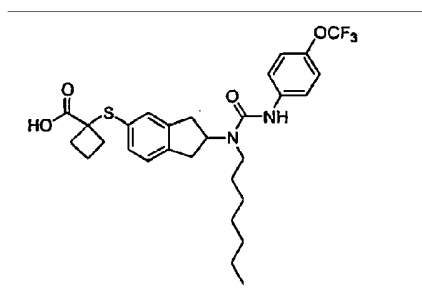


O Composto 2,34 (7,4 mg; 14% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.32 e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 3-clorofenilo.

LC/MS: $C_{27}H_{35}ClN_2O_3S$: m/z 542 (M+1)

Ácido 1-{2-[1-heptil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-ciclobutanocarboxílico

Composto 2.35 (Exemplo 45)

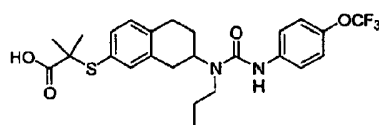


O Composto 2.35 (1,0 mg; 1,3% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 2 e o Composto 2.32, substituindo o 2-bromoisobutirato de terc-butilo com o 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo.

LC/MS: $C_{29}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 565 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{7-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}propiónico

Composto 1.4 (Exemplo 46)



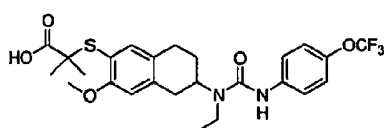
O Composto 1.4 (53 mg; 25% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo a Via 1 e o Composto 1.0, substituindo o cloreto de acetilo com cloreto de propionilo.

LC/MS: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 511 (M+1)

Os seguintes dois compostos podem ser preparados seguindo os Esquemas 10 e 4, Passos I, J e K da Via 1, substituindo os reagentes e ajustando as condições reacionais consoante necessário:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftale-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Composto 1.5 (Exemplo 47)

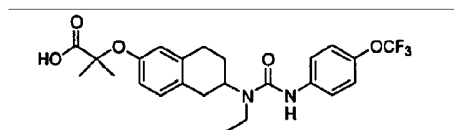


O Composto 1.5 (9,8 mg; óleo) pode ser preparados seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,45-7,48 (d, 2H), 7,15-7,18 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,43-4,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43-3,45 (m, 2H), 2,88-3,08 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,25-1,52 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 527 (M+1)

Via 4



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-iloxi}-2-metilpropiónico.

Composto 4.0 (Exemplo 48)

A. N-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida.

Esquema 7. A uma suspensão agitada de 6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-ilamina (2,54 g; 14,3 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) é adicionada DIEA (3,4 mL) e a mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C. É adicionado, gota a gota, cloreto de acetilo (1,22 mL; 17,1 mmol) 0 °C e a reacção é deixada aquecer até, à TA e agitada durante 18 h. A mistura reaccional foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com H_2O , seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o

solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar um sólido em bruto. A purificação por cromatografia flash (SiO_2), eluída com hexanos-EtOAc, proporcionou 1,57 g (50%) de N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida como um sólido branco.

LC/MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: m/z 220 (M+1)

B. N-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida.

Esquema 7. A uma suspensão de N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida (1,57 g; 7,2 mmol) em CH_2Cl_2 (70 mL) arrefecida para $-60\text{ }^\circ\text{C}$, é adicionada, gota a gota, uma solução de tribrometo de boro- CH_2Cl_2 (36 mL) para manter a temperatura reaccional entre -50 e $-60\text{ }^\circ\text{C}$. A suspensão gelatinosa é deixada aquecer até, à TA e agitada durante 30 min. A reacção é arrefecida para $0\text{ }^\circ\text{C}$, atenuada com NaHCO_3 saturado e agitada durante 30 min, à TA. A mistura é extraída com CH_2Cl_2 (2X), os extractos combinados, secos sob Na_2SO_4 , filtrados e evaporados sob pressão reduzida para proporcionar um sólido bruto, que foi purificado por cromatografia flash (SiO_2), eluída com um gradiente de CH_2Cl_2 -MeOH, para proporcionar 1,13 g (76%) de N-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida como um sólido bege.

LC/MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: m/z 206 (M+1)

C. Éster terc-butílico do ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico.

Esquema 7. A uma suspensão de N-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)acetamida (0,439 g; 2,1 mmol) em DMF (6 mL) é adicionado Cs_2CO_3 (1,7 g; 5,2 mmol) e 2-bromoisobutirato de terc-butilo (2,1 mL; 9,4 mmol) e a mistura reaccional foi agitada, a 100 °C, durante 18 h. A reacção foi arrefecida para a TA, diluída com EtOAc, lavada com H_2O , solução salina saturada, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar um óleo em bruto, que foi purificado por cromatografia flash (SiO_2), eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc, para proporcionar 0,51 g (69%) de Éster terc-butílico do ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico, como um óleo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89-6,92 (d, 1H), 6,58-6,65 (m, 2H), 5,85-5,88 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 2,99-3,06 (dd, 1H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,51-2,59 (dd, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (s, 9H)

LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: m/z 292 (M+1)

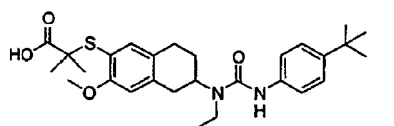
O seguinte composto foi completado seguindo os Esquemas 3 e 4 e os Passos I, J e K da Via 1, substituindo os reagentes e ajustando as condições reaccionais, consoante necessário:

O Composto 4.0 (0,0168 g; 23% para 2 passos; óleo) foi preparado seguindo Via 1 e o Composto 1.0.

LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-{6-[3-(4-terc-butilfenil)1-etilureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Composto 1.6 (Exemplo 49)

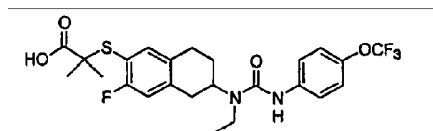


O Composto 1.6 (10 mg; óleo) pode ser preparado substituindo o isocianato de 4-trifluorometoxifenilo com isocianato de 4-terc-butilfenilo e utilizando a Via 1, passos I, J e K e Esquemas 4 e 10.

LC/MS: $C_{28}H_{38}N_2O_4S$: m/z 499 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.7 (Exemplo 50)



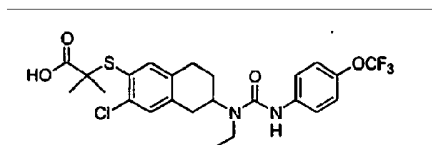
O Composto 1.7 (16 mg; 30% após 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,51 (m, 2H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,17-7,20 (d, 2H), 6,92-6,95 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 2H), 2,90-3,11 (m, 4H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,25-1,31 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 515 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.8 (Exemplo 51)

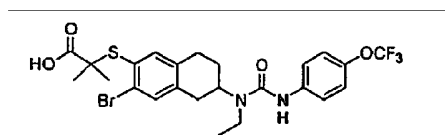


O Composto 1.8 (15 mg; 22% após 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 532 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.9 (Exemplo 52)



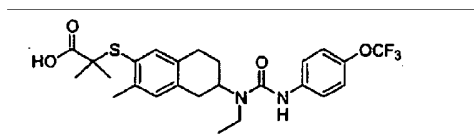
O Composto 1.9 (55 mg; 43% para 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,48 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,15-7,18 (d, 2H), 4,41-4,79 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 4H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,24-1,29 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 576 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.10 (Exemplo 53)



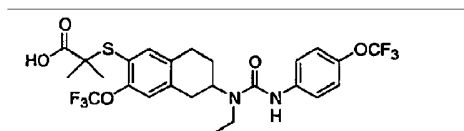
O Composto 1.10 (73 mg; 26% para 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,48 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15-7,18 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,41-4,79 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,85-3,03 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24-1,29 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 511 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.11 (Exemplo 54)



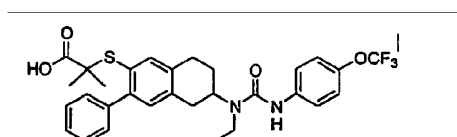
O Composto 1.11 (118 mg; 58% para 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,48 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 2,97-3,21 (m, 4H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,25-1,30 (t, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 580 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Composto 1.12 (Exemplo 55)

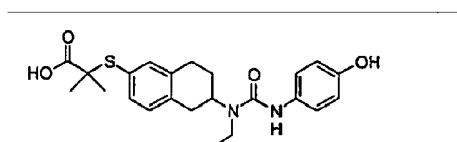


O Composto 1.12 (118 mg; 58% para 2 passos; sólido branco) pode ser preparado seguindo a Via 1, passos I, J, e K e Esquemas 4 e 10.

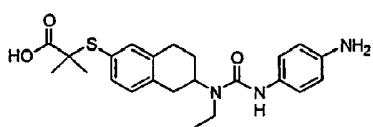
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,48 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,15-7,18 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 4H), 2,04-2,06 (m, 2H), 1,26-1,30 (t, 3H), 1,14 (s, 6H)

LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 573 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (Exemplo 56)



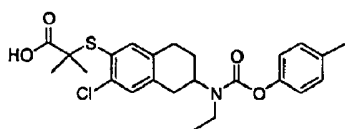
Ácido 2-{6-[4-aminofenil)-1-etilureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (Exemplo 57)



Via 5

Éster terc-butílico do ácido 2-[3-cloro-6-(etil-p-toliloxicarbonil-amino)-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico.

Composto 5.0 (Exemplo 58)



A uma mistura de éster terc-butílico do ácido 2-(3-cloro-6-etilamino-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil)-2-metil-propiónico e complexo de borano (80 mg; 201 μmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 °C, é adicionado cloroformato de *p*-tolilo (35 μL ; 241 μmol). A reacção foi lentamente aquecida para a TA e deixada em agitação, à TA, durante 6 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO_2), eluída com um gradiente de hexanos-EtOAc, para proporcionar 30 mg (29%) de éster terc-butílico do ácido 2-[3-cloro-6-(etil-*p*-

toliloxicarbonilamino)-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico como um óleo límpido.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67-7,29 (m, 6H), 4,28 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,89-2,06 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 15H), 1,21-1,31 (m, 3H)

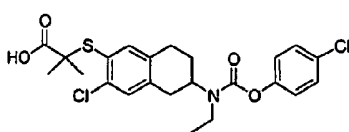
O Composto 5.0 (23 mg; 59%) foi preparado seguindo o Passo M da Via 2.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 6,96-7,34 (m, 6H), 4,27 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,91-3,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,28 (m, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{S}$: m/z 462 (M+1)

Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Composto 5.1 (Exemplo 59)



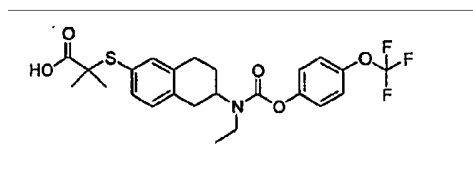
O Composto 5.1 (34 mg; 35% para 2 passos; sólido branco) foi preparado seguindo a Via 5, substituindo o cloroformato de 4-clorofenilo por cloroformato de *p*-tolilo e o Passo M da Via 2.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,11-7,39 (m, 6H), 4,30 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,91-3,15 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,28 (m, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: m/z 482 (M+1)

Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Composto 5.2 (Exemplo 60)



O Composto 5.2 pode ser preparado seguindo a Via 5, substituindo o éster 4-trifluorometoxifenílico do éster 1-cloro-etilo do ácido carbónico por cloroformato de *p*-tolilo e o Passo M da Via 2.

Alternativamente, o composto 5.2 pode ser preparado utilizando os seguintes processos:

A. Éster 4-trifluorometoxifenílico do éster 1-cloro-etilo do ácido carbónico.

Esquema 1. Uma solução de cloroformato de 1-cloroetilo (1,03 g; 7,20 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi arrefecida para 0 °C e forma adicionados trifluorometoxifenol (1,09 g; 6,0 mmol) e

triethylamina e a solução resultante foi aquecida para a TA. Após agitação durante 3 h, a reacção foi atenuada com NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc (3 vezes). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, solução salina saturada, secos sob Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash, eluída com Hexano-EtOAc (10:1), para proporcionar 1,54 g (90%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do éster 1-cloro-etilo do ácido carbónico como um óleo incolor.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (m, 4H), 6,49 (q, 1H), 1,91 (d, 3H)

B. Éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico

Esquema 1. A uma mistura de 6-metoxi-2-tetralona (950 mg; 5,39 mmol), 2 M de etilamina em THF (5,4 mL; 10,78 mmol) e ácido acético (648 mg; 10,78 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL), foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,29 g; 10,78 mmol). A mistura reaccional foi agitada, à TA, durante 3 h, depois foi adicionada uma solução 1 N de NaOH e extraída com éter (3 vezes). Os extractos orgânicos combinados foram secos sob Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar um óleo amarelo claro. Este óleo foi adicionado a uma solução de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do éster 1-cloro-etilo do ácido carbónico (1,23 g; 4,31 mmol) em tolueno (8 mL) e a mistura reaccional foi agitada, durante 1 h, à TA, seguido por 1 h a 90 °C. A reacção foi deixada a arrefecer até, à TA, diluída com Et₂O e lavada com 1 N de HCl aquoso e NaHCO₃ saturado. O extracto orgânico foi seco sob Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob

pressão reduzida. A cromatografia flash do resíduo com um gradiente de hexano-CH₂Cl₂ proporcionou 1,05 g (48%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico como um sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,30 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,31 (m, 3H)

LC/MS: C₂₁H₂₃F₃NO₄: m/z 410 (M+1)

C. Éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico.

Esquema 1. Uma solução de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico (898,6 mg; 2,19 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (8 mL) foi arrefecida para -78 °C, foi lentamente adicionada uma solução 1,0 M de tribrometo de boro-CH₂Cl₂ (6,57 mL, 6,57 mmol). Após conclusão da adição, uma mistura reaccional foi deixada aquecer até, à TA, atenuada com MeOH (10 mL) e agitada durante 2 h adicionais. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com hexano-EtOAc (2,5:1), para proporcionar 649,4 mg (75%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico, como um sólido branco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05-7,30 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 7,41-7,60 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,31 (m, 3H)

LC/MS: C₂₀H₂₁F₃NO₄: m/z 396 (M+1)

D. Éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico.

Esquema 1. Uma solução de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico (245,1 mg; 0,62 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (3 mL) e THF (3 mL) foi arrefecida para -30 °C e foram adicionados, sucessivamente, trietilamina (216 µL, 1,55 mmol) e anidro trifílico (125 µL, 0,74 mmol). A mistura resultante foi agitada, à TA, durante 2 h, depois atenuada com água e extraída com Et₂O (3 vezes). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, solução salina saturada, secos sob Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A cromatografia flash do resíduo com hexano-EtOAc (5:1), proporcionou 301,6 mg (92%) do triflato. Este triflato (279,8 mg; 0,53 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (61,2 mg; 0,053 mmol) foram adicionados a uma solução de tolueno produzida a partir de triisopropilsilanotiol (126 µL, 0,58 mmol) e NaH (13,9 mg; 0,58 mmol), à TA. A mistura resultante foi submetida a vácuo duas vezes e submetida a refluxo, durante 4 h e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash do resíduo com hexano-EtOAc (10:1) proporcionou 261,8 mg (87%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-carbâmico, como um óleo de cor clara.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82-7,29 (m, 7 H), 4,32 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,81-3,05 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,12-1,34 (m, 6H), 1,03-1,10 (m, 18H)

LC/MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SSi}$: m/z 568 (M+1)

E. Éster terc-butílico do ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Esquema 1. Uma solução de éster 4-trifluorometoxi-fenílico do ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbâmico (260,0 mg; 0,46 mmol) e $\square$ -bromoisobutilrato de terc-butilo (130 μL , 0,69 mmol) em THF anidro (2 mL), foi arrefecida para 0 $^\circ\text{C}$, foi adicionada uma solução 1,0 M de TBAF (690 μL , 0,69 mmol), depois a reacção foi aquecida para a TA, agitada durante 1 h e depois diluída com água, extraída com Et_2O (3 vezes). Os extractos orgânicos combinados foram secos sob Na_2SO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash eluída com Hexano-EtOAc (7:1) para proporcionar 229,2 mg (90%) de éster terc-butílico do ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como um óleo de cor clara.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95-7,28 (m, 7 H), 4,34 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (m, 3H)

LC/MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_5\text{SNa}$: m/z 576 (M+Na)

F. Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

Esquema 1. Uma solução de ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico (120,8 mg; 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi arrefecida para -78 °C e foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (4 mL). A mistura reaccional foi deixada a aquecer até, à TA e agitada durante 1,5 h. Os solventes foram depois evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash com CH₂Cl₂-MeOH (94:6) para proporcionar ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico, como um sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,96-7,28 (m, 7H), 4,30 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,85-3,10 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,28 (m, 3H)

LC/MS: C₂₄H₂₇F₃NO₅S: m/z 498 (M+1)

D. Formulação e Administração

Os presentes compostos são agonistas do PPAR alfa e, deste modo, são úteis no tratamento ou inibição da progressão de doenças e patologias mediadas pelo PPAR alfa, tais como diabetes e suas complicações, tal como neuropatia, nefropatia e retinopatia.

A invenção refere-se a compostos e composições para o tratamento de um indivíduo com uma doença mediada pelo PPAR alfa. A invenção proporciona também compostos e composições para o tratamento ou inibição da progressão de diabetes ou diminuição da tolerância à glucose num indivíduo.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas com o objectivo de administração. Para preparar estas composições farmacêuticas, uma quantidade eficaz de um composto particular, na forma de sal de adição de ácido ou base, como o ingrediente activo, é intimamente misturada com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Um veículo pode assumir uma vasta variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão, de um modo desejado, na forma de dosagem unitária adequada, de um modo preferido, para administração oral ou injeção parentérica. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, pode ser empregue qualquer um dos meios farmacêuticos normais. Estes incluem água, glicóis, óleos, álcoois e semelhantes no caso de preparações líquida orais, tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caolina, lubrificantes, ligandos, agentes desintegrantes e semelhantes. No caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Considerando a sua fácil administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, na qual são normalmente empregues veículos farmacêuticos sólidos. Para composições parentéricas, o veículo irá normalmente compreender água estéril, pelo menos, em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar na solubilidade. Podem ser preparadas

soluções injectáveis, por exemplo, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis nas quais podem ser empregues os veículos líquidos, agentes de suspensão apropriados e semelhantes. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende, opcionalmente, um agentes potenciador de penetração e/ou um agente humidificante adequado, opcionalmente combinados com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não provocam um efeito prejudicial significativo na pele. Tais aditivos podem facilitar a administração na pele e/ou pode ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, e. g., como um penso transdérmico, como uma aplicação punctiforme, como um unguento. Os sais de adição de ácido dos compostos de fórmula I, devido à sua solubilidade em água aumentada em relação à forma de base correspondentes, são mais adequados na preparação de composições aquosas.

É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem unitária para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma de dosagem unitária na presente descrição refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente activo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o veículo farmacêutico necessário. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos estriados ou revestidos), cápsulas, pílulas, saquetas de pó, colheres de chá cheias, colheres de sopa cheias e semelhantes, e seus múltiplos segregados.

Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis incluem as formas de sal de adição de ácido, não tóxicas, farmacêuticamente activas, que os compostos divulgados são capazes de formar. Os últimos podem ser obtidos, de um modo conveniente, por tratamento da forma de base com um ácido apropriado. Os ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como ácidos hidro-hálicos, e. g., ácido clorídrico ou bromídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico e adicionais semelhantes; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, propanóico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, *p*-toluenossulfónico, ciclâmico, salicílico, *p*-aminosalicílico, palmóico e ácidos semelhantes. O termo sal de adição compreende também, os solvatos que os compostos divulgados, bem como os seus sais, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos, alcolatos e semelhantes. Do mesmo modo, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com alcalino na forma de base livre.

As formas estereoisoméricas definem todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de fórmula (I) podem possuir. Excepto indicado ou referido em contrário, a designação química dos compostos indica a mistura de todas as formas isoméricas estereoquimicamente possíveis, as referidas misturas contendo todos os diastereómeros e enantiómeros da estrutura molecular básica. Mais em particular, os centros estereogénicos podem ter a configuração (R) ou (S); os substituintes nos radicais saturados cíclicos bivalentes podem ter a configuração *trans* ou *cis*. A invenção engloba as formas estereoquimicamente isoméricas, incluindo diastereoisómeros, bem como as suas misturas em qualquer proporção dos compostos divulgados. Os

compostos divulgados podem também existir nas suas formas tautoméricas. Tais formas, embora não explicitamente indicadas nas fórmulas anteriores e seguintes, pretendem ser incluídas no âmbito da presente invenção. Por exemplo, no composto 2.1 ou Exemplo 3, existe um centro quiral no C-2 do anel indano.

E. UTILIZAÇÃO

Os especialistas na técnica no tratamento de distúrbios ou patologias mediadas pelo PPAR alfa podem facilmente determinar a quantidade diária eficaz a partir dos resultados dos testes aqui apresentados de seguida e outras informações. No geral, é contemplado que uma dose terapeuticamente eficaz será de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corpora, de um modo mais preferido, de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal. Pode ser apropriado administrar a dose terapeuticamente eficaz como duas, três, quatro ou mais sub-doses em intervalos apropriados ao longo do dia. As referidas sub-doses podem ser formuladas como formas de dosagem unitárias, por exemplo, contendo 0,05 mg a 250 mg ou 750 mg e, em particular, 0,5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosagem unitária. Exemplos incluem formas de dosagem com 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg e 35 mg. Os compostos da invenção também podem ser preparados em formulações de libertação temporizada ou de penso subcutâneo ou transdérmico. Os compostos divulgados também podem ser formulados como um vaporizador ou outras formulações tópicas ou para inalação.

A dosagem exacta e frequência de administração depende do composto particular de fórmula (I) utilizado, da patologia em particular a ser tratada, da gravidade da patologia a ser

tratada, da idade, peso e condição física geral do doente em particular, bem como outra medicação que o doente pode estar a tomar, como é bem conhecido pelo especialista na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser reduzida ou aumentada dependendo da resposta do doente tratado e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreve os compostos da presente invenção. As gamas da quantidade diária eficaz aqui mencionadas são, por isso, apenas linhas de orientação.

A próxima secção inclui informação detalhada referente à utilização dos compostos e composições divulgados.

Os compostos da presente invenção são farmacologicamente activos, por exemplo, como agonistas do PPAR alfa. De acordo com um aspecto da invenção, os compostos são, de um modo preferido, agonistas selectivos do PPAR alfa, com um índice de actividade (e. g., potência PPAR alfa sobre a potência PPAR gama) de 10 ou mais e, de um modo preferido, 15, 25, 30, 50 ou 100 ou mais.

Os agonistas do PPAR alfa são úteis para o tratamento, prevenção ou inibição da progressão de uma ou mais das seguintes patologias ou doença: diabetes Tipo II, diminuição da tolerância à glucose, glucose em jejum diminuída, neuropatia, nefropatia, retinopatia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperinsulinemia.

Terapia de combinação

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes farmacologicamente activos. Estes agentes incluem agentes anti-diabéticos, tais como metformina, insulina e sensibilizadores de insulina (tais como TZD; agentes redutores da pressão sanguínea; agentes redutores de lípido; e Acrp30 ou moduladores de Adiponectina, tais como Famoxina.

São conhecidos na técnica os métodos para determinar as doses eficazes para objectivos terapêuticos e profilácticos para as composições farmacêuticas divulgadas ou as combinações de fármaco reveladas, quer sejam ou não formuladas na mesma composição. Para objectivos terapêuticos, o termo "quantidade eficaz combinada", como aqui utilizado, significa a quantidade de cada composto activo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que induz a resposta biológica ou médica num sistema tecidual, animal ou humano, que está a ser investigado por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado. Para objectivos profilácticos (*i. e.*, inibição do início ou progressão de um distúrbio), o termo "quantidade eficaz combinada" refere-se à quantidade de cada composto activo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que trata ou inibe, num indivíduo, o início ou progressão de um distúrbio a ser investigado por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico. Deste modo, a presente invenção proporciona combinações de dois ou mais fármacos, em que, por exemplo, (a) cada fármaco é administrado numa quantidade terapeuticamente ou profilacticamente eficaz, de um modo independente; (b) pelo menos, um fármaco na combinação é administrado numa quantidade que é sub-terapêutica ou sub-profiláctica quando administrado

sozinho, mas que é terapêutica ou profiláctica quando administrada em combinação com o segundo ou fármacos adicionais, de acordo com a invenção; ou (c) ambos os fármacos são administrados numa quantidade que é sub-terapêutica ou sub-profiláctica quando administrados sozinhos, mas que são terapêuticos ou profilácticos quando administrados em conjunto.

Os agentes anti-diabéticos incluem sensibilizadores de insulina de tiazolidinediona e não tiazolidinediona, que diminuem a resistência à insulina periférica ao potenciar os efeitos da insulina nos órgãos e tecidos alvo.

Alguns dos seguintes agentes são conhecidos por se ligarem e activarem o receptor da proliferação dos peroxissomas gama (PPAR γ) que aumenta a transcrição de genes específicos sensíveis à insulina. Exemplos de agonistas do PPAR-gama são tiazolidinedionas, tais como:

(1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinediona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodioato (1:1) ou 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinediona, conhecida como AVANDIA; também conhecida como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232 ou maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidinediona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monoclóridrato, (+)- ou 5-((4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinediona, conhecida como ACTOS, ZACTOS ou GLUSTIN; também conhecida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clóridrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-di-hidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinediona, conhecida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN ou PRELAY; também conhecida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinediona ou 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil)metil)-2,4-tiazolidinediona ou 5-(6-(2-fluorobenziloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona, também conhecida como MCC-555 ou neoglitazona); e

(5) 5-BTZD.

Adicionalmente, as não tiazolidinedionas que actuam como agentes sensibilizadores de insulina incluem, mas não estão limitados a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, ou PNU 182716: isoxazolidina-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)benzamida ou 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); e

(3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- ou N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina ou GW2570 ou GI-262570).

Outros agentes também mostraram ter actividade moduladora do PPAR, tais como actividade agonista do PPAR gama, SPPAR gama e/ou PPAR delta/gama. Os exemplos são indicados abaixo:

(1) AD 5075;

(2) R 119702 Cloridrato de ((+)-5-(4-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)benzil)tiiazolin-2,4-diona ou CI 1037 ou CS 011);

(3) CLX-0940 (agonista do receptor activado da proliferação dos peroxissomas alfa/agonista do receptor activado da proliferação dos peroxissomas gama);

(4) LR-90 (ácido 2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista PPAR delta/γ);

(5) Tularik (agonista PPARγ);

(6) CLX-0921 (agonista PPARγ);

(7) CGP-52608 (agonista PPAR);

(8) GW-409890 (agonista PPAR);

(9) GW-7845 (agonista PPAR);

(10) L-764406 (agonista PPAR);

(11) LG-101280 (agonista PPAR);

(12) LM-4156 (agonista PPAR);

(13) Risarestat (CT-112);

(14) YM 440 (agonista PPAR);

(15) AR-H049020 (agonista PPAR);

(16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzóico);

(17) GW 409544 (GW-544 ou GW-409544);

(18) NN 2344 (DRF 2593);

(19) NN 622 (DRF 2725);

(20) AR-H039242 (AZ-242);

(21) GW 9820 (fibrato);

(22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conhecida como GW 2331, agonista PPAR alfa/γ);

(23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzenopropanóico ou ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico ou ácido benzenopropanóico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfas)-, agonista PPAR alfa/γ);

(24) L-796449 (agonista PPAR alfa/γ);

(25) Fenofibrato (ácido propanóico, éster 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metiílico-, éster 1-metiletílico, conhecido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista PPAR alfa);

(26) GW-9578 (agonista PPAR alfa);

(27) GW-2433 (agonista PPAR alfa/γ);

(28) GW-0207 (agonista PPARγ);

(29) LG-100641 (agonista PPARγ);

(30) LY-300512 (agonista PPARγ);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

(33) LG 100754 (agonista do receptor activado da proliferação dos peroxissomas);

(34) LY-510929 (agonista do receptor activado da proliferação dos peroxissomas);

(35) bexaroteno, ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftalenil)etenil)benzóico, conhecido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; também conhecido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); e

(36) GW-1536 (agonista PPAR alfa/γ).

(B) Outros agentes sensibilizadores da insulina incluem, mas não estão limitados a:

(1) INS-1 (D-quiroinositol ou D-1,2,3,4,5,6-hexa-hidroxíciclohexano);

(2) inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1 B);

(3) inibidores da cinase da glicogénio sintase-3 (GSK3);

(4) agonistas do adrenorreceptor beta 3, tais como ZD 2079, cloreto de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amónio, também conhecido como ICI D 2079) ou AZ 40140;

(5) inibidores da fosforilase do glicogénio;

(6) inibidores da fructose-1,6-bisfosfatase;

(7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxissulfato de vanádio);

(8) KP 102 (composto organo-vanádio);

(9) polinicotinato crómico;

(10) agonista do canal de potássio NN 414;

(11) YM 268 (5,5'-metileno-bis(1,4-fenileno)bismetilenobis(tiazolidina-2,4-diona);

(12) TS 971;

(13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazole);

(14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetra-hidropirrolo(2,1-b)oxazol-5 (6H)-ona);

(15) S 15261 (éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etílico do ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzóico);

(16) AZM 134 (Alizyme);

(17) ARIAD;

(18) R 102380;

(19) PNU 140975 ácido (1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;

(20) PNU 106817 ácido (2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;

(21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinediona;

(22) MXC 3255;

(23) MBX 102;

(24) ALT 4037;

(25) AM 454;

(26) JTP 20993 (diéster dimetílico do ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)benzil)-malónico);

(27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanóico, também conhecido como ácido (R)-alfa lipóico ou ácido (R)-tioctico);

(28) BM 170744 (ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanóico);

(29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiiazolidina-2,4-diona);

(30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiiazolidina-2,4-diona);

(31) CRE 16336 (EML 16336);

(32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);

(33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiiazolidina-2,4-diona);

(34) DRF 554158;

(35) DRF-NPCC;

(36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, ou CLX 0901;

(37) Inibidores da Cinase IkappaB (IKK B)

- (38) estimuladores da MAPK p38 inibidores da proteína cinase activada por mitogénio (MAPK)
- (39) trifosfato de fosfatidil-inositido
- (40) inibidores do receptor de reciclagem da insulina
- (41) moduladores do veículo da glucose 4
- (42) antagonista do TNF- α
- (43) Antagonistas do antigénio de diferenciação de células plasmáticas 1 (PC-1)
- (44) inibidores da proteína de ligação de lípido dos adipócitos (ALBP/aP2)
- (45) fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- (48) factor de maturação das células das ilhotas;
- (49) factor potenciador da insulina (IPF ou factor de potenciação da insulina-1);
- (50) somatomedina C associada com proteína de ligação (também conhecida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);

(51) Diab II (conhecido como V-411) ou Glucanina, produzida por Biotech Holdings Ltd. ou Volque Pharmaceutical;

(52) inibidores da glucose-6 fosfatase;

(53) proteína de transporte de glucose e ácido gordo;

(54) antagonistas do receptor glucocorticóide; e

(55) moduladores da glutamina:fructose-6-fosfato amidotransferase (GFAT).

(C) Biguanidas, que diminuem a produção de glucose no fígado e aumentam a absorção de glucose. Os exemplos incluem metformina, tal como:

(1) 1,1-dimetilbiguanida (e. g., Metformina - DepoMed, Metformina - Biovail Corporation ou METFORMIN GR (polímero de retenção gástrica de metformina)); e

(2) cloridrato de metformina (monocloridrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídico, também conhecido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, ou GLUCOPHAGE XR.

(D) Inibidores da alfa-glucosidase, que inibem a alfa-glucosidase. A alfa-glucosidase converte a frutose em glucose, deste modo atrasando a digestão de hidratos de carbono. Os hidratos de carbono não digeridos são posteriormente degradados no estômago, reduzindo o pico de glucose pós-prandial. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a:

(1) acarbose (D-glucose, 0-4,6-didesoxi-4-(((1S-(1alfa,4alfa,5beta,6alfa))-4,5,6-tri-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclo-hexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, também conhecido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA ou ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5-piperidinetriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- ou (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil-3,4,5-piperidinetriol, também conhecido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-tri-hidroxiciclo-hexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranoose);

(4) emiglitato (éster etílico do ácido 4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-tri-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzóico, também conhecido como BAY o 1248 ou MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5-piperidinetriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-(2alfa,3beta,4alfa,5beta))-, também conhecido como N-metildesoxinojirimicina ou N-metilmoranolina); e

(6) Voglibose (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol ou D-epi-inositol, 3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, também conhecido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Insulinas incluem insulina normal ou de acção curta, acção intermédia e de acção longa, insulina não injectável ou inalada, insulina selectiva de tecido, glucofosfocinina (D-quiuroinositol), análogos de insulina, tais como moléculas de insulina com pequenas diferenças na sequência normal de aminoácidos e pequenas moléculas de miméticos de insulina (miméticos de insulina) e moduladores de endossoma. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

(3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidinacarboditioato-S,S') de vanádio,

(4) insulina aspartato (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) ou B28-Asp-insulina, também conhecido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, ou NOVOLOG);

(5) insulina detemir (Humana 29B - (N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina ou NN 304);

(6) insulina lispro (insulina humana "28B-L-lisina-29B-L-prolina ou análogo de insulina humana Lys(B28), Pro(B29), também conhecido como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, ou HUMALOG MIX 50/50);

(7) insulina glargina (humana (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) insulina HOE 901, também conhecida como LANTUS, OPTISULIN);

(8) Insulina Zinco em Suspensão, prolongada (Ultralente), também conhecida como HUMULIN U ou ULTRALENTE;

(9) Insulina Zinco em suspensão (Lente), uma suspensão de insulina a 70% cristalina e 30% amorfa, também conhecida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, ou NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50% de insulina isofano e 50% de insulina injectável);

(11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isofano NPH e 30% de insulina injectável), também conhecida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) suspensão de insulina isofano, tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

(13) insulina injectável normal, tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R ou Regular U-500 (Concentrada);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; e

(17) TE-17411.

(F) Moduladores da secreção de insulina, tais como:

(1) péptido semelhante à glucagina-1 (GLP-1) e seus miméticos;

(2) péptido insulínótropico da glucose (GIP) e seus miméticos;

(3) exendina e seus miméticos;

(4) inibidores da dipeptil protease (DPP ou DPPIV), tais como

(4a) DPP-728 ou LAF 237 (2-pirrolidinacarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetilo), conhecido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);

(4b) P 3298 ou P32/98 (di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina)fumarato);

(4c) TSL 225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxílico);

(4d) Valina pirrolidida (valpyr);

(4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos e seus análogos;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);

(4g) TMC-2A, TMC-2B, ou TMC-2C;

(4h) Dipéptidos nitrilos (2-cianopirrolodidos);

(4i) inibidores CD26; e

(4j) SDZ 274-444;

(5) antagonista da glucagon, tais como AY-279955; e

(6) agonistas da amilina que incluem, mas não estão limitados a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina ou acetato de pramlintida).

Os presentes compostos podem também aumentar a sensibilidade à insulina com um aumento mais pequeno no peso corporal do que o observado com a utilização dos agonistas do PPAR gama existentes. Os agentes anti-diabéticos orais podem incluir insulina, sulfonilureias, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas do PPAR alfa e agonista do PPAR gama e agonistas duplos do PPAR alfa/gama.

Os agonistas do PPAR alfa são úteis para o tratamento, prevenção ou inibição da progressão de uma ou mais das seguintes patologias ou doenças: hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensão, doença das artérias coronárias (CAD) e hipertrigliceridemia. Os compostos preferidos da invenção são úteis na redução dos níveis serológicos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), IDL e/ou LDL de baixa densidade e outras moléculas aterogénicas ou moléculas que provocam complicações ateroscleróticas ou dislipidémicas, reduzindo, deste modo, as complicações cardiovasculares. Os compostos preferidos são também úteis para aumentar os níveis de lipoproteínas de elevada densidade (HDL), diminuir os níveis de triglicéridos, LDL e/ou ácidos gordos. É também desejável reduzir o FPG/HbA1c.

Como agonistas do PPAR alfa, os compostos da invenção podem ser mais potentes e eficazes na redução de triglicéridos que os fibratos conhecidos. Os presentes compostos podem também aumentar o metabolismo de gordura e/ou lípido, proporcionando um método para perder peso, perder peso em gordura, reduzir o índice de massa corporal, reduzir os lípidos (tal como reduzir os triglicéridos) ou tratar obesidade ou a patologia de ter excesso de peso. Exemplos de agentes redutores de lípido incluem capturadores de ácido biliar, derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico e inibidores da HMGCoA redutase. Os exemplos específicos incluem estatinas, tais como LIPITOR™, ZOCOR™, PRAVACHOL™, LESCOL™ e MEVACOR™, e pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) e suas formas de libertação prolongada, tal como ADX-159 (lovastatina de libertação prolongada), bem como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid e Tricor.

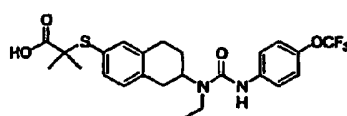
Exemplos de agentes redutores da pressão sanguínea incluem agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec e Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tais como Cardura, Dibenzyliline, Hylorel, Hytrin, Minipress e Minizide), bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tais como Coreg, Normodyne e Trandate), bloqueadores do canal de cálcio (tais como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor e Verelan), diuréticos, antagonista do receptor II da angiotensina (tais como Atacand, Avapro, Cozaar, e Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tais como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL e Zebeta), vasodilatores

(tais como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat e Sorbitrate) e suas combinações (tais como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

F. Exemplos

Os seguintes exemplos químicos e biológicos pretendem ilustrar, não limitar, a invenção.

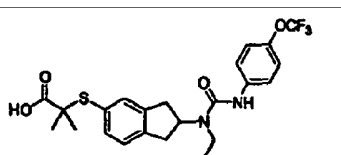
Exemplo 1



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,023 \mu M$$

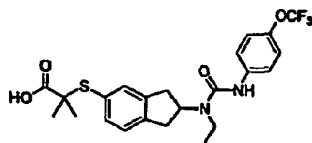
Exemplo 2



Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

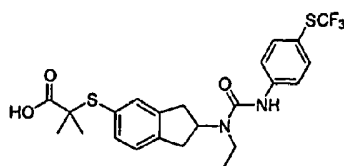
$EC_{50} = 0,027 \mu M$

Exemplo 3



Ácido (S)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

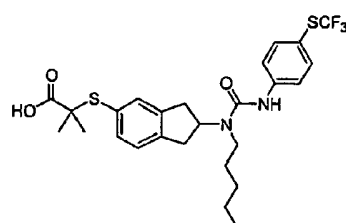
Exemplo 4



Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0,037 \mu M$

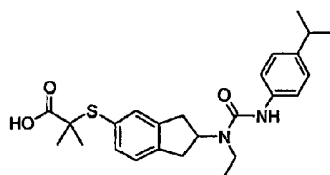
Exemplo 5



Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,053 \text{ } \mu\text{M}$$

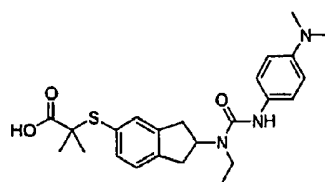
Exemplo 6



Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,056 \text{ } \mu\text{M}$$

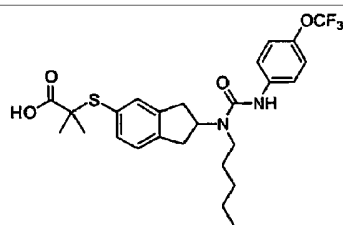
Exemplo 7



Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,075 \text{ } \mu\text{M}$$

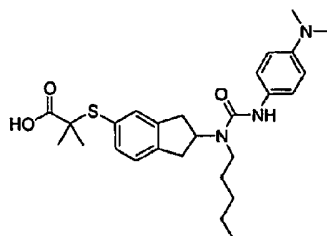
Exemplo 8



Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,073 \text{ } \mu\text{M}$$

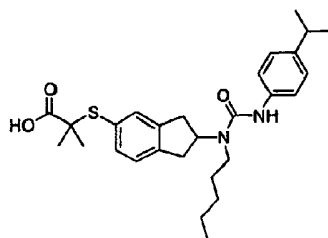
Exemplo 9



Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,131 \text{ } \mu\text{M}$$

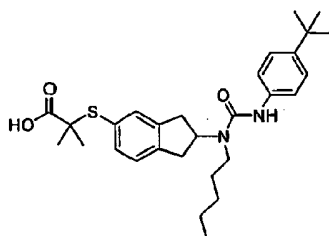
Exemplo 10



Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,165 \text{ } \mu\text{M}$$

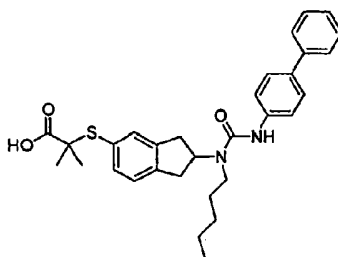
Exemplo 11



Ácido 2-[2-[3-(4-*terc*-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,173 \text{ } \mu\text{M}$$

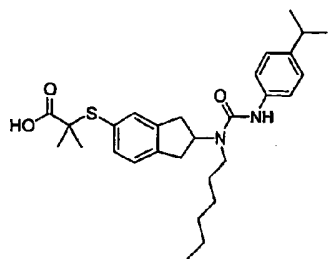
Exemplo 12



Ácido 2-[2-[3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,183 \text{ } \mu\text{M}$$

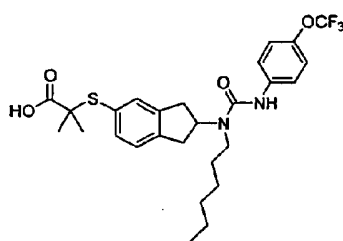
Exemplo 13



Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0,184 \mu M$

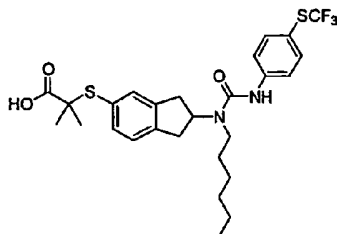
Exemplo 14



Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$EC_{50} = 0,213 \mu M$

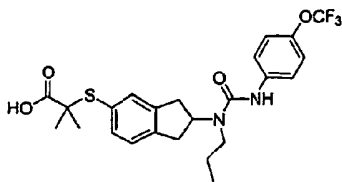
Exemplo 15



Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,123 \text{ } \mu\text{M}$$

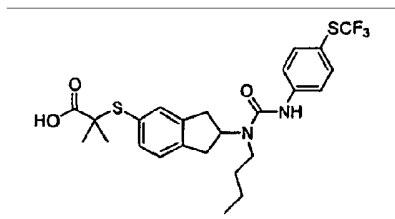
Exemplo 16



Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,158 \text{ } \mu\text{M}$$

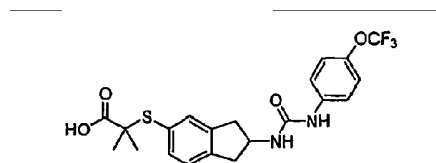
Exemplo 17



Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,160 \text{ } \mu\text{M}$$

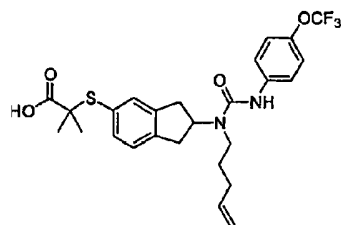
Exemplo 18



Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,135 \text{ } \mu\text{M}$$

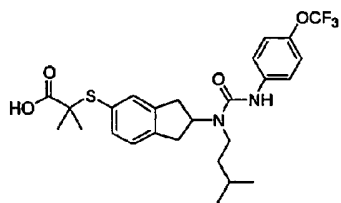
Exemplo 19



Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

$$EC_{50} = 0,125 \text{ } \mu\text{M}$$

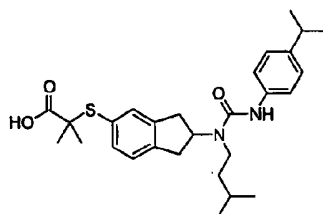
Exemplo 20



Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,106 \text{ } \mu\text{M}$$

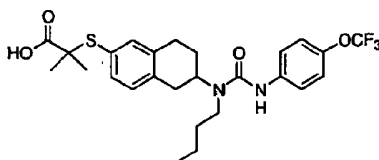
Exemplo 21



Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,106 \text{ } \mu\text{M}$$

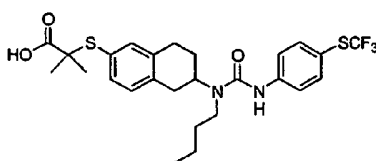
Exemplo 22



Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,219 \text{ } \mu\text{M}$$

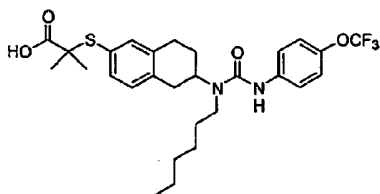
Exemplo 23



Ácido 2-{6-[1-butyl-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,244 \text{ } \mu\text{M}$$

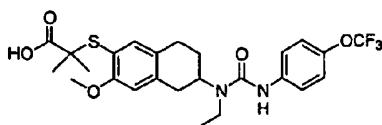
Exemplo 24



Ácido 2-{6-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,235 \text{ } \mu\text{M}$$

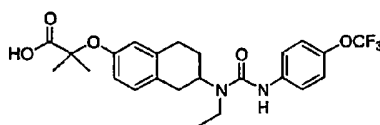
Exemplo 47



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,045 \text{ } \mu\text{M}$$

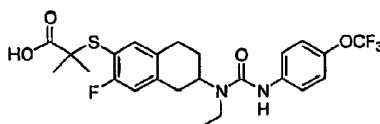
Exemplo 49



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-iloxi}-2-metil-propiónico

$$EC_{50} = 0,309 \text{ } \mu\text{M}$$

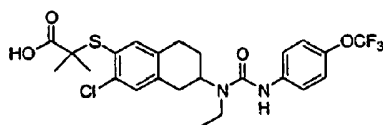
Exemplo 50



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,010 \text{ } \mu\text{M}$$

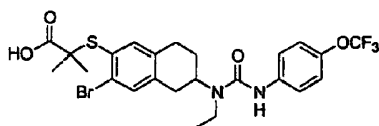
Exemplo 51



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,027 \mu M$$

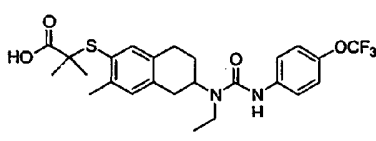
Exemplo 52



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,017 \mu M$$

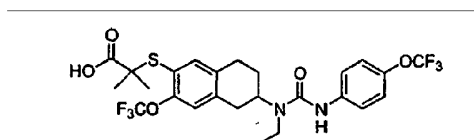
Exemplo 53



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,042 \text{ } \mu\text{M}$$

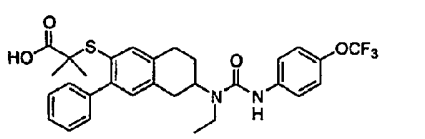
Exemplo 54



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0,131 \text{ } \mu\text{M}$$

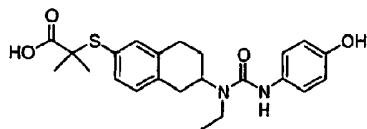
Exemplo 55



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

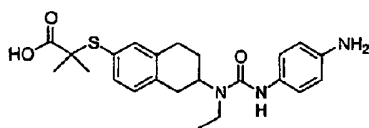
$$EC_{50} = 0,545 \text{ } \mu\text{M}$$

Exemplo 56



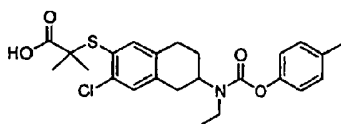
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Exemplo 57



Ácido 2-{6-[4-aminofenil)-1-etil-ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

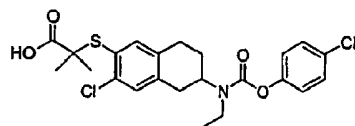
Exemplo 58



Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-metil-fenoxycarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

EC₅₀ = 0,340 µM

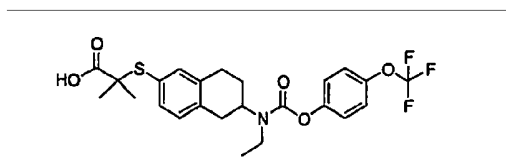
Exemplo 59



Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$$EC_{50} = 0,390 \text{ } \mu\text{M}$$

Exemplo 60



Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$$EC_{50} = 0,002 \text{ } \mu\text{M}$$

Exemplo Biológico 1

Ensaio de ADNb HD

A linha celular de hepatoma de rato H4IIE foi obtida de ATCC. As células foram cultivadas em frascos de cultura de tecidos de 175 cm² ou semeadas em placas de 96 poços com (elevado

conteúdo em soro, soro bovino fetalico a 10% e soro de bezerro a 10%) meio de cultura e mantidas a 37 °C e 5% de CO₂ ao longo do estudo. Vinte e quatro horas após o início da sementeira da placa de 96 poços manualmente (aproximadamente, 100000/poço), foi iniciado o ensaio da indução genética HD. O meio foi removido e substituído com 100 µL de meio de cultura com baixo conteúdo em soro (5% de soro de bezerro tratado com carvão/dextrano) contendo veículo (DMSO) ou compostos de teste ou padrão. As células regressaram à incubadora durante 24 horas de cultura. No fim do estímulo, foram directamente adicionados 50 µL de tampão de lise com as sondas CE, LE, BL específicas para o gene HD, a cada poço, para iniciar o ensaio de RNAm HD ADNb. O ensaio de ADN ramificado foi efectuado de acordo com o protocolo do fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville. CA.). No fim do ensaio, foi quantificada a luminescência num luminómetro de placas de microtitulação Dynex MLX. Os EC₅₀ foram determinados por regressão não linear com um ajuste sigmoidal, utilizando o Graphpad Prism.

Exemplo Biológico 2

Ensaio de transfecção para receptores PPAR δ

As células HEK293 cresceram em Meio DMEM/F-12 suplementado com 10% de FBS e glutamina (GIBCOBRL). As células foram co-transfectadas com ADN para o receptor PPAR-Gal4 e o Repórter Gal4-Luciferase, utilizando o Reagente DMRIE-C. No dia seguinte, o meio contendo o ADN foi substituído com meio de crescimento com FBS tratado com 5% de Carvão. Após seis horas, as células foram semeadas numa placa com 96 poços e incubadas a 37 °C numa incubadora de CO₂ de um dia para o outro. As células foram

estimuladas pelos compostos de teste e incubadas durante 24 horas a 37 °C em 5% de CO₂. A actividade da luciferase foi avaliada utilizando o Kit do Ensaio da Luciferase Steady-Glo da Promega. O Reagente DMRI E-C foi adquirido da GIBCO Cat. N° 10459-014. O Meio OPTI-MEM I Reduced Serum foi adquirido de GIBCO Cat. N° 31985. O Kit do Ensaio da Luciferase Steady-Glo foi obtido da Promega Part# E254B.

Dados *In Vitro*

Exemplo	PPAR α BC ₅₀ (μ M)	PPAR δ FI ^{*1} [EC ₅₀ (μ M)]	PPAR γ FI ^{*2} [EC ₅₀ (μ M)]
1	0,023		
2	0,027	4,2	0,24
3		[> 10]	[> 10]
4	0,037		3,7
5	0,053	2,5	4,0
6	0,056	3,6	1,9
7	0,075	0,8	0
8	0,073	5,9	1,9
9	0,131	1,0	2,9
10	0,165		5,1
11	0,173		6,1
12	0,183		11
13	0,184		1,2
14	0,213	1,3	03
15	0,123	1,2	
16	0,158		0,37
17	0,160		0,43

(continuação)

Exemplo	PPAR α BC ₅₀ (μ M)	PPAR δ FI ^{*1} [EC ₅₀ (μ M)]	PPAR γ FI ^{*2} [EC ₅₀ (μ M)]
18	0,135		0,31
19	0,125	1,4	
20	0,106		0,44
21	0,106		0,05
22	0,219		
23	0,244		
24	0,235		
25	0,208	4,5	
26	0,130	2,1	
27	0,294		
28	0,323	8,2	
29	0,382		
30	0,385		
31	0,497		
32	0,497	1,5	
33	0,537	0,8	
34	0,657		
35	0,772	5,6	
36	0,796		
37	0,838	1,9	
38	0,950		
39	1,00	9,3	
40	1,30		
41	2,21		
42	2,34		

(continuação)

Exemplo	PPAR α BC ₅₀ (μ M)	PPAR δ FI ^{*1} [EC ₅₀ (μ M)]	PPAR γ FI ^{*2} [EC ₅₀ (μ M)]
43	2,99		
44	2,09		
45	0,780		
46	1,39	6,0	
47	0,045	[> 3]	
48	0,014	[> 3]	
49	0,309	[> 3]	
50	0,010	[> 3]	[> 3]
51	0,027	[> 10]	
52	0,017	[> 3]	
53	0,042	[0,873]	
54	0,131	[> 3]	
55	0,545	[1,72]	
58	0,340	[0,613]	[> 3]
59	0,390	[0,655]	[1,11]
60	0,002	[> 3]	[> 3]
*1 Aumento na indução para o padrão de PPAR δ : FI = 36,1			
*2 Aumento na indução para o padrão de PPAR γ : FI = 70,3			

Exemplo Biológico 3

Ensaio aP2 para Agonista para o PPAR gama

O processo é descrito em detalhe em Burris *et al.*, Molecular Endocrinology, 1999, 13:410, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade e os resultados do ensaio aP2

da actividade intrínseca de agonista podem ser apresentados como aumento em relação ao veículo na indução da produção de ARNm de aP2.

Vinte e quatro horas após a sementeira inicial das placas de 96 poços manualmente (cerca de 20000/poço), pode ser iniciado o ensaio de diferenciação. O meio pode ser removido e substituído com 150 µL de meio de diferenciação contendo veículo (DMSO) ou compostos de teste. As células regressaram depois à incubadora durante 24 horas de cultura. No fim do estímulo, o meio pode ser removido e podem ser adicionados 100 µL de tampão de lise para iniciar o ensaio de RNAm aP2 ADNb. O ensaio de ADN ramificado pode ser efectuado de acordo com o protocolo do fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville, CA). O resultado pode ser expresso como o aumento da produção de RNAm de aP2 activada em relação aos controlos de veículo. Os EC_{50} e E_{max} podem ser determinados por regressão não linear com uma curva de ajuste sigmoidal.

Após o estímulo dos pré-adipócitos, as células podem ser lisadas com tampão de lise (Bayer Diagnostics) contendo os oligonucleótidos aP2. Após uma incubação de 15 minutos a 53 °C ou 30 minutos a 37 °C, podem ser adicionados 70 µL do tampão de lise de cada poço a um poço de captura correspondente (pré-incubados com 70 µL de tampão de bloqueio (Bayer Diagnostics)). A placa de cultura pode ser incubada de um dia para o outro, a 53 °C, numa incubadora de placas (Bayer Diagnostics). Após esta incubação, o ADNb e as sondas marcadas podem ser hibridadas como indicado pelo fabricante. Após uma incubação de 30 minutos, com o substrato luminescente da fosfatase alcalina, a luminescência pode ser quantificada num luminómetro de placas de microtitulação Dynex MLX. As sondas

oligonucleótidas concebidas para o ARNm de aP2 e para funcionar no sistema de detecção do ARNm ADNb são concebidas com o software ProbeDesigner (Bayer Diagnostics). Este software analisa uma sequência alvo de interesse com uma série de algoritmos de modo a determinar quais as regiões da sequência podem actuar como localizações para hibridação da sonda de captura, marcação ou espaçador. A sequência dos oligonucleótidos são como se segue:

SEQ ID N° 1 CATTTTGTGAGTTTCTAGGATTATTCTTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 2 ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 3 CCTCTCGTTTTCTCTTTATGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 4 GCTTATGCTCTCTCATAAACTCTCGTGGTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 5 CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 6 GCCCACTCCTACTTCTTTTCATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 7 AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 8 CATCCCCATTACACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 9 GTACCAGGACACCCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 10 GGTTGATTTTCCATCCCATTTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 11 GCATTCCACCACCAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 12 GCGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 13 TCCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 14 AAAACAACAATATCTTTTTGAACAATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT.
SEQ ID N° 15 TCAAAGTTTTCACTGGAGACAAGTTT
SEQ ID N° 16 AAAGGTACTTTCAGATTTAATGGTGATCA
SEQ ID N° 17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT
SEQ ID N° 18 TCTGCAGTGA CTTCGTCAAATTC
SEQ ID N° 19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA
SEQ ID N° 20 AAGTGACGCCTTTCATGAC

Exemplo Biológico 4

11 Dias de Doseamento do Exemplo 3 em Murganhos db/db Fêmeas, com 6-7 semanas de idade

(Murganhos db/db fêmeas (C57 BLK S/J-m+/+Lepr^{db}, Jackson Labs, Bar Harbor, ME), com 6-7 semanas de idade, foram acomodados em grupos de quatro por gaiola em gaiolas do tipo caixa de sapatos de fundo sólido. A temperatura ambiente foi mantida a 68-72 °F e 50-65% de humidade. A luz da sala foi ligada num ciclo de 12 horas de luz/12 horas de escuro. Os murganhos foram alimentados com uma dieta de Rato e Murganho certificada por NIH/Auto 6F pobre em gordura #5K52 (P M I Nutrition Int'I, St. Louis, MO, via W. F. Fisher e Son, Inc., Bound Brook, NJ). A comida e a água foram fornecidas *ad libitum*.

O composto foi preparado como suspensões em hidroxipropilmetilcelulose a 0,5% (Dow Chemical, Midland, MI). O volume de doseamento foi de 10 mL/kg de peso corporal. Aos murganhos fêmeas db/db diabéticos (8/grupo) foi administrado oralmente, via sonda gástrica, durante 11 dias, metilcelulose a 0,5% em dH₂O (veículo) ou agonista de PPAR a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 mg/kg/dia. O peso corporal foi determinado na manhã do Dia 1, antes da administração, e do Dia 12, antes da recolha de sangue. 18-24 horas após a dose final para cada grupo, os murganhos foram anestesiados com CO₂/O₂ (70:30) e o sangue recolhidos por punção da cavidade retro-orbital para micro-tubos contendo activador de coagulo e, depois, colocados em gelo. As amostras de soro foram preparadas por centrifugação. A glucose e triglicéridos no soro foram determinados utilizando o analisador da química do sangue COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). A

insulina no soro foi determinada utilizando o kit de ELISA da insulina ALPCO.

A análise estatística foi efectuada utilizando o programa Prism (Graphpad, Monrovia, CA) e ANOVA unilateral com um teste de comparação múltipla de Dunnett.

Dados *In Vivo*

Exemplo ¹	Δ TG no Plasma	Δ Glucose no Plasma	Δ Insulina no Plasma
1 ²	-52%	-73%	-46%
2 ³	-56%	-60%	-53%
3 ⁴	-66%	-66%	-69%
4 ⁴	-47%	-49%	-13%
5 ⁴	-19%	-31%	-43%
6 ⁴	-50%	-49%	-19%
7 ⁴	-63%	-44%	-40%
8 ⁴	-27%	-28%	-38%
9 ⁴	-6%	-13%	-40%
¹ Murganhos <i>db/db</i> doseados @ 1,0 mpk. Os dados são representados como uma alteração em % em comparação com os animais tratados com veículo; NC = sem alteração ² 10 dias de doseamento oral ³ 11 dias de doseamento oral ⁴ 5 dias de doseamento oral			

Exemplo Biológico 5

11 Dias de Doseamento do Exemplo em Murganhos ob/ob Fêmeas, com 7 semanas de idade

(Murganhos ob/ob fêmeas (C57 BL/6J-Lep^{ob}, Jackson Labs, Bar Harbor, ME), com 7 semanas de idade, foram acomodados em grupos de dois por gaiola em gaiolas do tipo caixa de sapatos de fundo sólido. A temperatura ambiente foi mantida a 68-72 °F e 50-65% de humidade. A luz da sala foi ligada num ciclo de 12 horas de luz/12 horas de escuro. Os murganhos foram alimentados com uma dieta de Rato e Murganho certificada por NIH N° 5K50 (P M I Nutrition Int'l, St. Louis, MO, via W. F. Fisher e Son, Inc., Bound Brook, NJ). A comida e a água foram fornecidas *ad libitum*.

O composto foi preparado como suspensões em hidroxipropilmetilcelulose a 0,5% (Dow Chemical, Midland, MI). O volume de doseamento foi de 10 mL/kg de peso corporal. Aos murganhos fêmeas ob/ob diabéticos (8/grupo) foi administrado oralmente, via sonda gástrica, durante 11 dias, metilcelulose a 0,5% em dH₂O (veículo) ou agonista de PPAR a 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 mg/kg/dia. O peso corporal foi determinado na manhã do Dia 1, antes da administração, e do Dia 12, antes da recolha de sangue. 18 horas após a dose final para cada grupo, os murganhos foram anestesiados com CO₂/O₂ (70:30) e o sangue recolhido por punção da cavidade retro-orbital para micro-tubos contendo activador de coagulo e, depois, colocados em gelo. As amostras de soro foram preparadas por centrifugação. A glucose e triglicéridos no soro foram determinados utilizando o analisador da química do sangue COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). A insulina e aductos de ácidos gordos no soro foram determinados

utilizando o kit de ELISA da insulina ALPCO e o kit NEFA Wako, respectivamente.

A análise estatística foi efectuada utilizando o programa Prism (Graphpad, Monrovia, CA) com ANOVA unilateral e um teste de comparação múltipla de Dunnett.

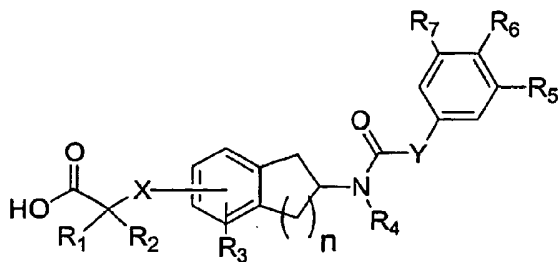
Dados *In Vivo*

Exemplo ¹	Δ TG no Plasma	Δ Glucose no Plasma	Δ Insulina no Plasma
50	-86%	-74%	-93%
¹ Murganhos <i>ob/ob</i> doseados @ 1,0 mpk. Os dados são representados como uma alteração em % em comparação com os animais tratados com veículo.			

Lisboa, 8 de Junho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



Fórmula I

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, éster C_{1-6} ou amida C_{1-6} , em que

cada um de R_1 e R_2 é, independentemente, H, alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ou $(CH_2)_mCO_2R_8$, onde cada um de R_a , R_b e R_8 é, independentemente, H ou alquilo C_{1-6} ou R_1 e R_2 , considerados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, são um cicloalquilo C_{3-7} ;

m está entre 1 e 6;

n é 1 ou 2;

X é O ou S; em que X está na posição 5 ou 6 quando n é 1; e em que X está na posição 6 ou 7 quando n é 2;

R₃ é H, fenilo, alcoxiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃tio, halo, ciano, alquiloC₁₋₆, nitro, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀; e COOR₁₀; e R₃ é orto ou meta em relação a X;

R₄ é H ou -(alquilenoc₁₋₅)R₁₅, onde R₁₅ é H, alquiloC₁₋₇, [di(alquilC₁₋₂)amino](alquilenoc₁₋₆), (alcoxiC₁₋₃acil)(alquilenoc₁₋₆), alcoxiloC₁₋₆, alceniloC₃₋₇, ou alciniloC₃₋₈, em que R₄ não tem mais do que 9 átomos de carbono; R₄ também pode ser -(alquilenoc₁₋₅)R₁₅, em que R₁₅ é cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, fenil-O-, fenil-S- ou um heterociclilo com 5-6 membros, com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O, e S;

Y é NH, NH-CH₂, ou O;

cada um de R₅ e R₇ é seleccionado, independentemente, de H, alquiloC₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxiloC₁₋₄, alquilC₁₋₄tio, hidroxilo, fenilo, NR₁₁R₁₂ e heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O, e S;

R₆ é seleccionado de alquiloC₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxiloC₁₋₄, alquilC₁₋₄tio, hidroxilo, fenilo, NR₁₃R₁₄ e heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O e S;

além disso, qualquer um de R₅ e R₆ ou R₆ e R₇ pode ser considerado em conjunto para ser uma porção divalente, saturada ou insaturada, seleccionada de -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- e (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q,

p é 0-2 e q é 1-3, onde a soma (p + q) é de, pelo menos, 2;

cada um de R_9 e R_{10} é, independentemente, alquilo C_{1-6} ;

cada um de R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} é, independentemente, H ou alquilo C_{1-6} ;

em que cada uma das porções hidrocarbilo e heterocarbilo pode ser substituída com 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo, nitro, ciano, e metoxilo.

2. Composto da reivindicação 1, em que um de R_1 e R_2 é metilo ou etilo.
3. Composto da reivindicação 2, em que cada um de R_1 e R_2 é metilo.
4. Composto da reivindicação 1, em que R_1 e R_2 considerados em conjunto são ciclobutilo ou ciclopentilo.
5. Composto da reivindicação 1, em que R_3 é H.
6. Composto da reivindicação 1, em que R_3 é alcoxilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} tio, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , nitro, NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$; ou $COOR_{10}$.
7. Composto da reivindicação 1, em que R_4 é H ou alquilo C_{2-7} .
8. Composto da reivindicação 7, em que R_4 é H ou alquilo C_{2-5} .
9. Composto da reivindicação 8, em que R_4 é etilo.

10. Composto da reivindicação 8, em que R_4 é H.
11. Composto da reivindicação 1, em que n é 1.
12. Composto da reivindicação 1, em que n é 2.
13. Composto da reivindicação 1, em que Y é NH-CH_2 .
14. Composto da reivindicação 1, em que Y é NH.
15. Composto da reivindicação 1, em que X é S.
16. Composto da reivindicação 1, em que X é O.
17. Composto da reivindicação 1, em que, pelo menos, um de R_5 e R_7 é H.
18. Composto da reivindicação 17, em que R_6 é alquilo C_{1-4} , halometoxilo, halometiltio ou di(alquil C_{1-3})amino.
19. Composto da reivindicação 18, em que R_6 é trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo ou dimetilamino.
20. Composto da reivindicação 3, em que R_3 é H, R_4 é alquilo C_{2-7} e Y é NH.
21. Composto da reivindicação 20, em que X é S.
22. Composto da reivindicação 20, em que n é 1.
23. Composto da reivindicação 20, em que n é 2.

24. Composto da reivindicação 20, em que R_4 é alquiloC₂₋₅.
25. Composto da reivindicação 24, em que R_4 é etilo.
26. Composto da reivindicação 20, em que R_6 é trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo ou dimetilamino.
27. Composto da reivindicação 1, em que cada um de R_1 e R_2 é, independentemente, H, alquiloC₁₋₆, $(CH_2)_mNR_aR_b$, ou $(CH_2)_mOR_8$, onde cada um de R_a , R_b e R_8 é, independentemente, H ou alquiloC₁₋₆;

m está entre 1 e 6;

n é 1 ou 2;

X é O ou S; em que X está na posição 5 ou 6 quando n é 1; e em que X está na posição 6 ou 7 quando n é 2;

R_3 é H, fenilo, alcoxiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃tio, halo, alquiloC₁₋₆, ou NR_9R_{10} e R_3 é orto ou meta em relação a X ;

R_4 é H ou $-(alquilenoc_{1-5})R_{15}$, onde R_{15} é H, alquiloC₁₋₇, $[di(alquilC_{1-2})amino](alquilenoc_{1-6})$, $(alcoxic_{1-3}acil)(alquilenoc_{1-6})$, alcoxiloC₁₋₆ ou alceniloC₃₋₇, em que R_4 não têm mais do que 9 átomos de carbono;

R_4 também pode ser $-(alquilenoc_{1-5})R_{15}$, em que R_{15} é cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, fenil-O-, fenil-S- ou um

heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O e S;

Y é NH ou NH-CH₂;

cada um de R₅ e R₇ é seleccionado, independentemente, de H, alquiloC₁₋₆, halo, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxiloC₁₋₄, alquilC₁₋₄tio, hidroxilo e NR₁₁R₁₂;

R₆ é seleccionado de alquiloC₁₋₆, halo, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxiloC₁₋₄, alquilC₁₋₄tio, fenilo, NR₁₃R₁₄ e heterociclilo com 5-6 membros com entre 1 e 2 heteroátomos seleccionados de N, O e S;

cada um de R₉ e R₁₀ é, independentemente, alquiloC₁₋₆;

cada um de R₁₁, R₁₂, R₁₃ e R₁₄ é, independentemente, H ou alquiloC₁₋₆;

em que cada uma das porções hidrocarbilo e heterocarbilo anteriores pode ser substituída com 1 a 3 substituintes seleccionados, independentemente, de F, Cl, amino, metilo, etilo, hidroxilo e metoxilo.

28. Composto da reivindicação 1, seleccionado de:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; e

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

29. Composto da reivindicação 1, seleccionado de:

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-*terc*-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-[2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; e

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

30. Composto da reivindicação 1, seleccionado de:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; e

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

31. Composto da reivindicação 1, seleccionado de:

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; e

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

32. Composição farmacêutica, compreendendo um composto da reivindicação 1, 20, 27, 28, 30 ou 31.
33. Composto da reivindicação 1, 20, 27, 28 ou 31 para utilização em terapia.

34. Composto da reivindicação 1, 20, 27, 28 ou 31 para o tratamento ou inibição da progressão de uma doença mediada por PPAR-alfa, em que a doença mediada pelo PPAR-alfa é seleccionada de diminuição da tolerância à glucose, hiperinsulinemia, hiperglicemia, resistência à insulina e diabetes inicial, intermédio ou tardio do Tipo II (NIDDM) e suas complicações.
35. Composto da reivindicação 34, em que a referida complicação é seleccionada de retinopatia, nefropatia e neuropatia.
36. Composto da reivindicação 34, em que a referida doença mediada pelo PPAR-alfa é seleccionada de diminuição da tolerância à glucose, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia e diabetes inicial Tipo II e suas complicações.
37. Composto da reivindicação 34, em que a referida doença mediada pelo PPAR-alfa é seleccionada de diabetes intermédia ou tardia do Tipo II e suas complicações.
38. Composto da reivindicação 34, em que o referido composto da reivindicação 1, 20, 27, 28 ou 31 é um primeiro agente anti-diabético e em que o referido composto é para administração em combinação com uma quantidade eficaz combinada de um segundo agente anti-diabético.
39. Composto da reivindicação 38, em que o referido segundo agente anti-diabético é seleccionado de agentes moduladores do PPAR alfa e PPAR gama.

40. Composto da reivindicação 38, em que o referido segundo agente anti-diabético é a insulina.
41. Composto da reivindicação 34, para administração em combinação com uma quantidade eficaz combinada de um terceiro agente farmacologicamente activo.
42. Composto da reivindicação 41, em que o referido terceiro agente farmacologicamente activo é seleccionado de um agente anti-diabético, um agente redutor de lípido e um agente redutor da pressão sanguínea.
43. Composto da reivindicação 1, 20, 27, 28 ou 31 para o tratamento ou inibição da progressão de uma doença mediada pelo PPAR-alfa e para o tratamento ou inibição da progressão de dislipidemia, em que a referida doença mediada pelo PPAR-alfa é seleccionada de diminuição da tolerância à glucose, hiperinsulinemia, resistência à insulina e diabetes inicial, intermédia ou tardia do Tipo II (NIDDM) e suas complicações.
44. Composição compreendendo um composto da reivindicação 1, 20, 27, 28 ou 31 para o tratamento ou inibição da progressão de uma doença mediada pelo PPAR-alfa e para o tratamento ou inibição da progressão de dislipidemia, em que a referida doença mediada pelo PPAR-alfa é seleccionada de diminuição de tolerância à glucose, hiperinsulinemia, resistência à insulina e diabetes inicial, intermédia ou tardia do Tipo II (NIDDM) e suas complicações.

45. Composição da reivindicação 44, em que a referida composição consiste num composto da reivindicação 1, 20, 27, 28, ou 31.

Lisboa, 8 de Junho de 2009

RESUMO

"TETRALINAS E INDANOS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO"

Esta invenção refere-se a compostos de tetralina e indano, composições contendo-os e métodos de utilização destes como moduladores do PPAR alfa, para tratar ou inibir a progressão de, por exemplo, diabetes.