

(11) Número de Publicação: **PT 1817301 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/04 (2011.01) **C07D 257/04** (2011.01)

C07D 213/79 (2011.01) **C07D 213/70** (2011.01)

A61K 31/4427 (2011.01) **A61P 25/00**

(2011.01)

A61P 37/08 (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2005.11.15**

(30) Prioridade(s): **2004.11.22 US 630060 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.08.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.02.01**
066/2012

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 **US**

(72) Inventor(es):

THOMAS DANIEL AICHER **US**

GUILLERMO S. CORTEZ **US**

TODD MICHAEL GROENDYKE **US**

ALBERT KHILEVICH **US**

JAMES ALLEN KNOBELSDORF **US**

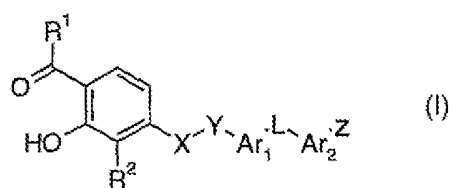
(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **POTENCIADORES DE RECETORES DE GLUTAMATO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DOS MESMOS, PROCESSOS OU PREPARAÇÃO DOS MESMOS E SEUS INTERMEDIÁRIOS.

RESUMO**"POTENCIADORES DE RECETORES DE GLUTAMATO"**

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I), suas composições farmacêuticas e métodos de utilização dos mesmos, processos ou preparação dos mesmos e seus intermediários.

DESCRIÇÃO

"POTENCIADORES DE RECETORES DE GLUTAMATO"

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório dos E.U.A. com o N° de Série 60/630 060 apresentado em 22 de Nov. de 2004.

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I, suas composições farmacêuticas, e métodos de utilização dos mesmos, bem como processos para a preparação dos mesmos, e seus intermediários.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O aminoácido excitatório L-glutamato (por vezes aqui referido simplesmente como glutamato) através dos seus muitos recetores medeia a maior parte da neurotransmissão excitatória no interior do sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos e foi implicado em numerosos caminhos do sistema nervoso periférico (SNP). Os aminoácidos excitatórios, incluindo glutamato, são de grande importância fisiológica, desempenhando um papel numa variedade de processos neurológicos, fisiológicos e psiquiátricos, tais como plasticidade sináptica, controlo motor, respiração, regulação cardiovascular, percepção sensorial e respostas emocionais.

O glutamato atua via pelo menos duas classes de recetores distintas. Uma classe é composta pelos recetores de glutamato ionotrópicos (iGlu) que atuam como canais iónicos ativados por ligando. Via ativação dos recetores iGlu, pensa-se que o glutamato regula a rápida transmissão neuronal no interior da sinapse de dois neurónios de conexão no SNC. O segundo tipo geral de recetor é o recetor de glutamato "metabotrópico" (mGlu) ligado a proteína G ou segundo mensageiro. Ambos os tipos de recetores parecem não apenas mediar a transmissão sináptica normal ao longo dos caminhos excitatórios, mas também participar na modificação das conexões sinápticas durante o desenvolvimento e ao longo de toda a vida. Schoepp, Bockaert e Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, **11** (1990) 508; McDonald e Johnson, *Brain Research Reviews*, **15** (1990) 41.

Os recetores mGlu pertencem à Classe C da família do recetor acoplado à proteína G (GPCR). Esta família de GPCRs, incluindo os recetores sensíveis a cálcio, recetores GABA_B e recetores sensórios, são únicos visto que os efetores se ligam à porção amino-terminal da proteína recetora que traduz um sinal via segmentos da transmembrana para a matriz intracelular através das interações recetor/proteína G. Ozawa, Kamiya e Tsuzuski, *Prog. Neurobio.*, **54** (1998) 581. Foi demonstrado que os recetores estão localizados pré- e/ou pós-sinapticamente onde eles podem regular a libertação de neurotransmissor, ou glutamato ou outros neurotransmissores, ou modular a resposta pós-sináptica de neurotransmissores, respectivamente.

No presente, existem oito recetores mGlu que foram positivamente identificados, clonados e as suas sequências reportadas. Estes são ainda subdivididos com base na sua homologia de sequência de aminoácido, a sua capacidade de efetuar certos mecanismos de transdução de sinal, e as suas propriedades farmacológicas conhecidas. Ozawa, Kamiya e Tsuzuski, *Prog. Neurobio.*, **54** (1998) 581. Por exemplo, os recetores mGlu do Grupo I, que incluem os mGlu1 e mGlu5, são conhecidos por ativarem fosfolipase C (PLC) via proteínas G α q resultando por esse meio na hidrólise aumentada de fosfoinositídes e mobilização do cálcio intracelular. Existem vários compostos que são relacionados a ativar os recetores mGlu do Grupo I incluindo DHPG, (+/-)-3,5-di-hidroxifenilglicina. Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff e Baker, *J. Neurochem.*, **63** (1994) 769; Ito *et al.*, *Neurorep.*, **3** (1992) 1013. Os recetores mGlu do Grupo II consistem dos dois recetores distintos, recetores mGlu2 e mGlu3. Ambos os recetores são negativamente acoplados a adenilato-ciclase via ativação da proteína G α i. Estes recetores podem ser ativados por um composto selectivo de grupo tal como (1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato. Monn *et al.*, *J. Med. Chem.*, **40** (1997) 528; Schoepp *et al.*, *Neuropharmacol.*, **36** (1997) 1. De modo semelhante, os recetores mGlu do Grupo III, incluindo mGlu4, mGlu6, mGlu7 e mGlu8, estão negativamente acoplados a adenilato-ciclase via G α i e são potentemente activados por L-AP4 (ácido L-(+)-2-amino-4-fosfonobutírico). Schoepp, *Neurochem. Int.*, **24** (1994) 439.

Deverá ser notado que muitas das ferramentas farmacológicas disponíveis não são ideais visto que elas têm reações cruzadas não apenas com os recetores dentro dum grupo de recetores mGlu mas também muitas vezes têm alguma atividade entre grupos de recetores mGlu. Por exemplo, compostos tais como 1*S*,3*R*-ACPD, ácido (1*S*,3*R*)-1-aminociclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico, acredita-se que ativam todos os recetores mGlu dos Grupos I, II e III dependendo da dose utilizada enquanto outros, tais como 1*S*,3*S*-ACPD, ácido (1*S*,3*S*)-1-aminociclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico, são mais seletivos para os recetores do Grupo II (mGlu2/3) do que do Grupo I (mGlu1/5) ou do Grupo III (mGlu4/6/7/8). Schoepp, *Neurochem. Int.*, **24** (1994) 439. Até à data, existem muito poucos exemplos de agentes seletivos para os recetores mGlu. Schoepp, Jane e Monn, *Neuropharmacol.*, **38** (1999) 1431.

Tem-se tornado cada vez mais claro que existe uma ligação entre a modulação de recetores de aminoácido excitatório, incluindo o sistema glutamatérgico, através de mudanças na libertação de glutamato ou alteração na ativação do recetor pós-sináptico, e uma variedade de desordens neurológicas, psiquiátricas e neuroinflamatórias, e. g. Monaghan, Bridges e Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **29** (1989) 365-402; Schoepp e Sacann, *Neurobio. Aging*, **15** (1994) 261-263; Meldrum e Garthwaite, *Tr. Pharmacol. Sci.*, **11** (1990) 379-387. As consequências médicas de tal disfunção do glutamato torna a anulação destes processos neurológicos um importante alvo terapêutico.

Os leucotrienos são mediadores locais potentes, desempenhando um papel principal nas respostas inflamatórias e alérgicas incluindo artrite, asma, psoríase e doença trombótica. Os leucotrienos são eicosanoides de cadeia linear produzidos pela oxidação do ácido araquidônico por lipoxigenases em vários tipos de células incluindo: eosinófilos, neutrófilos, mastócitos, leucócitos, e macrófagos. No momento presente, estão estabelecidos dois recetores GPCR da Classe A para *cisteinil*-leucotrienos (CysLT1 e CysLT2) que os leucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄ ativam, mediando os seus efeitos pró-inflamatórios. Cada um dos recetores CysLT tem distintas distribuições no tecido e associações com respostas fisiológicas. Também, o leucotrieno LTD₄ tem uma afinidade mais alta para o recetor de CysLT1 do que os outros leucotrienos. M. Back, *Life Sciences*, **71** (2002) 611-622. Os leucotrienos, especialmente LTD₄ e seu recetor CysLT1, têm sido implicados na patogénese de doenças das vias respiratórias e alérgicas tais como asma pela contribuição para broncoconstrição, secreção de muco e migração de eosinófilo. Por conseguinte, os leucotrienos têm-se mostrado a desempenhar um importante papel na patologia da asma. Prova rigorosa para o papel de leucotrienos na asma tem sido proporcionada por vários ensaios clínicos pivotais nos quais antagonistas do recetor de LTD₄ oralmente administrados produzem claro benefício terapêutico em pacientes de asma. Estes benefícios incluem a redução no uso de terapias clássicas da asma tais como corticosteroides. J. P. Kemp, *Amer. J. Resp. Medi.*, **2** (2003) 139-156.

Numerosas investigações confirmam também a importância dos leucotrienos em desordens alérgicas. Assim, depois da provocação do alérgénio, um marcado aumento na concentração de LT no fluido de lavagem nasal de pacientes com rinite alérgica foi detetado na fase precoce e na fase tardia. P. S. Creticos, S. P. Peters, N. F. Adkinson, R. M. Naclerio, E. C. Hayes, P. S. Norman, L. M. Lichtenstein, *N. Eng. J. Med.*, **310** (1984) 1626. Em aditamento, o tratamento com anti-histaminas clinicamente eficazes, tais como azelastina, tem mostrado uma redução na formação dos cisteinil-leucotrienos, estabelecendo uma relação correlativa de sintomas de reação alérgica com o grau de formação de leucotrieno e, por conseguinte, ativação do recetor de CysLT. U. Achterrath-Tuckermann, Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B. A. Peskar, *Agents and Actions*, **24** (1988) 217; M. H. Shin, F. M. Baroody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka, L. M. Lichtenstein, M. Naclerio, *Clin. Exp. Allergy*, **22** (1992) 289.

A Patente dos Estados Unidos N° 6 194 432 B1 revela um método para a utilização de fármacos antagonistas de leucotrieno para prevenir e tratar dores de cabeça primárias recorrentes incluindo dores de cabeça de enxaqueca.

A Patente dos Estados Unidos N° 5 977 177 revela certos compostos derivados de fenilo substituído são moduladores de endotelina e, como tal, são úteis no tratamento de muitas condições diferentes incluindo asma.

A Patente dos Estados Unidos N° 4 853 398 revela que certos compostos derivados de benzeno são antagonistas seletivos de leucotrienos e, como tal, são úteis no tratamento de desordens alérgicas tais como asma.

O Pedido de Patente Europeia N° EP 28063 A1 e Pedido de Patente do RU N° GB 2058785 revelam certos compostos derivados de fenol que são antagonistas de substância de reação lenta de anafilaxia e, como tal, são úteis no tratamento de asma, febre dos fenos e aflições da pele.

F. J. Brown *et al.*, *J. Med. Chem.*, **32** (1989) 807-826 revela certos compostos derivados de hidroxiacetofenona que são antagonistas de leucotrienos e, como tal, desempenham um papel no tratamento da asma.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional WO 2001/056990 A2 e a Patente dos Estados Unidos N° 6 800 651 B2 revelam certos compostos derivados de piridina que são potenciadores da função do recetor de glutamato metabotrópico, especificamente, potenciadores da função do recetor mGlu2 e, como tal, são úteis no tratamento de muitas condições diferentes incluindo ansiedade e dor de cabeça de enxaqueca.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional WO 2004/018386 e A. B. Pinkerton *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14** (2004) 5329-5332, revelam certos compostos

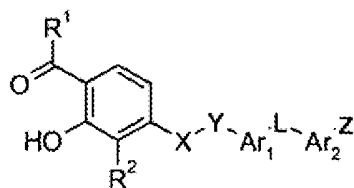
derivados de acetofenona que são potenciadores da função recetor de glutamato, especificamente, potenciadores da função do recetor mGlu2 e, como tal, são úteis no tratamento de muitas condições diferentes incluindo ansiedade, esquizofrenia e dor de cabeça de enxaqueca.

Recentemente, A. B. Pinkerton *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14** (2004) 5867-5872, revela certos compostos derivados de 4-tiopiridil-acetofenona que são potenciadores da função recetor de glutamato, especificamente, potenciadores da função do recetor mGlu2 e, como tal, podem ser úteis no tratamento de desordens do SNC incluindo ansiedade, esquizofrenia e epilepsia.

A presente invenção proporciona compostos de fórmula I que são potenciadores do recetor mGlu2 e antagonistas do recetor CysLT1. Como tal, os compostos de fórmula I deverão proporcionar um meio para tratar desordens associadas com glutamato ou leucotrienos. Em aditamento, é antecipado que em desordens com um componente de glutamato e leucotrieno para o começo, propagação e/ou sintomas, os compostos de fórmula I proporcionarão um tratamento eficaz para o paciente. As consequências médicas de tal disfunção de glutamato fazem da anulação destes processos neurológicos um importante alvo terapêutico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I:



I

em que

R^1 é metilo ou etilo;

R^2 é selecionado do grupo constituído por metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fluoro, cloro, iodo, fenilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, CN, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo e 4-piridinilo;

X é selecionado do grupo constituído por O, S, SO₂, NH e NCH₃;

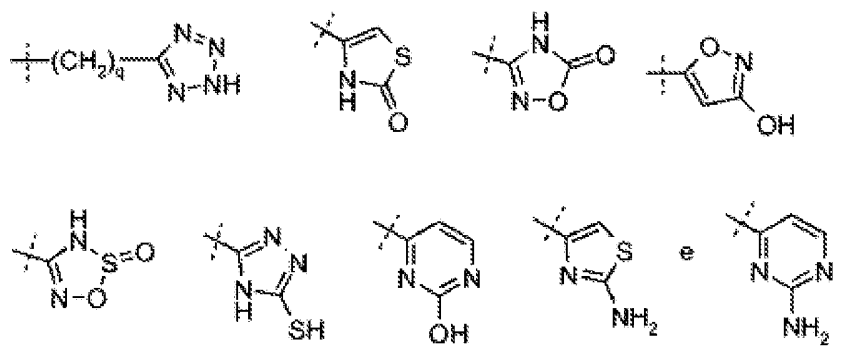
Y é metileno;

Ar₁ é fenileno ou 1,2,4-oxadiazole-3,5-diilo;

Ar₂ é selecionado do grupo constituído por fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno e piridinadiilo;

L é selecionado do grupo constituído por CH₂, CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O e CH=CH₂;

Z é selecionado do grupo constituído por (CH₂)_nCOOH,



n é 0; e

q é 0; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também proporciona novas composições farmacêuticas, compreendendo um composto da fórmula I e um diluente farmacêuticamente aceitável.

Porque os compostos de fórmula I são potenciadores do recetor mGlu2, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento duma variedade de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato, incluindo: desordens neurológicas e psiquiátricas agudas tais como défices cerebrais subsequentes a cirurgia e enxerto de bypass cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, lesão da medula espinal, traumatismo craniano, hipoxia perinatal, paragem cardíaca, lesão neuronal hipoglicémica, demência (incluindo demência induzida por SIDA), doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, lesão ocular, retinopatia, desordens cognitivas, doença de Parkinson induzida por fármaco e idiopática, espasmos musculares e desordens associadas com espasticidade muscular incluindo tremores, epilepsia, convulsões, enxaqueca (incluindo dor de cabeça de enxaqueca), incontinência urinária, tolerância a substância, desabituação de substância (incluindo, substâncias tais como opiatos, nicotina, produtos do tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicose, esquizofrenia, ansiedade (incluindo transtorno da ansiedade generalizada, transtorno do pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo), transtornos do humor (incluindo depressão, mania, perturbações bipolares),

neuralgia trigeminal, perda da audição, acufeno, degeneração macular do olho, vômitos, edema cerebral, dor (incluindo estados de dor agudos e crônicos, dor severa, dor intratável, dor neuropática e dor pós-traumática), discinesia tardia, perturbações do sono (incluindo narcolepsia), perturbação por déficit de atenção/hiperatividade e perturbação do comportamento.

Das desordens acima, o tratamento de enxaqueca, ansiedade, esquizofrenia e epilepsia são de particular importância.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de enxaqueca.

Numa outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de ansiedade. As perturbações de ansiedade particularmente preferidas são transtorno da ansiedade generalizada, transtorno do pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo.

Numa outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de esquizofrenia.

Numa ainda outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona o uso de um composto de

fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato.

Numa ainda outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso como um medicamento.

Numa ainda outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de enxaqueca.

Numa ainda outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para o tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato contendo como um ingrediente ativo um composto de fórmula I.

Numa ainda outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de epilepsia.

Porque tais potenciadores, incluindo os compostos de fórmula I, modulam positivamente a resposta do recetor de glutamato metabotrópico a glutamato, é uma vantagem que os presentes métodos utilizem glutamato endógeno.

Porque tais potenciadores modulam positivamente a

resposta do recetor de glutamato metabotrópico a agonistas de glutamato, é compreendido que a presente invenção se estende ao tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato pela administração de uma quantidade eficaz de um potenciador de glutamato metabotrópico, incluindo os compostos de fórmula I, em combinação com uma quantidade potenciada de um agonista do recetor de glutamato metabotrópico. Uma tal combinação pode ser vantajosa visto que pode aumentar a atividade e selectividade de um agonista de recetores de glutamato metabotrópico, em particular um potenciador de recetores mGlu2.

Porque muitos dos compostos de fórmula I são antagonistas do recetor CysLT1, muitos dos compostos de fórmula I são úteis para o tratamento duma variedade de desordens mediadas por um ou mais leucotrienos tais como desordens inflamatórias e alérgicas associadas com mediação de leucotrieno incluindo síndrome inflamatória intestinal, doença inflamatória intestinal, artrite, asma, psoríase e doença trombótica.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso numa variedade de desordens mediadas por um ou mais leucotrienos. Quer dizer, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula I ou sua composição farmacêutica para o tratamento de desordens inflamatórias e alérgicas associadas com mediação de leucotrieno.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de asma.

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção proporciona compostos para uso na potenciação dos recetores de glutamato metabotrópicos, em particular recetores mGlu2. Na presente invenção um potenciador de recetores de glutamato metabotrópico 2, incluindo um composto de fórmula I, é administrado, o qual modula positivamente o efeito de glutamato ou agonistas de glutamato no recetor sujeito.

Antes da descrição da presente invenção em maior detalhe, é compreendido que a invenção no seu sentido mais amplo não está limitada às formas de realização particulares aqui descritas, e as variações das formas de realização particulares aqui descritas estão dentro do âmbito e alcance da invenção reivindicada.

Por conseguinte, os compostos úteis na presente invenção são aqueles que são potenciadores de recetores de

glutamato metabotrópico, particularmente, aqueles que potenciam os efeitos de glutamato e agonistas de glutamato em recetores de glutamato metabotrópico mGlu2, e mesmo mais particularmente, aqueles que potenciam os efeitos de glutamato e agonistas de glutamato em recetores mGlu2.

Os compostos de fórmula I potenciam a função de recetores de glutamato. Especificamente, os compostos de fórmula I são potenciadores do recetor mGlu2.

Os compostos da presente invenção também incluem aqueles que são moduladores de recetores de leucotrieno, particularmente, aqueles que antagonizam o recetor CysLT1.

Conforme aqui usado, os seguintes termos têm os significados indicados:

O termo "alquilo C₁-C₅" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um a cinco átomos de carbono, e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo e semelhantes. Os valores particulares de "alquilo C₁-C₅" são metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

O termo "alquilo" refere-se a um hidrocarboneto alifático monovalente. Dentro do significado de "alquilo" está o termo "alquilo C₁-C₃".

O termo "alquilo C₁-C₃" refere-se a uma cadeia

alquilo linear ou ramificada tendo desde um até três átomos de carbono, e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo e semelhantes.

O termo "alquilo C₁-C₅ substituído" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um a cinco átomos de carbono, e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo e pentilo tendo desde 1 a 3 substituintes selecionados do grupo constituído por hidroxí, halogéneo, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamino, sulfonamida, fenilo, fenilo substituído, fenoxi, fenoxi substituído, benziloxi, benziloxi substituído, piridilo, piridilo substituído, tienilo, e tienilo substituído.

O termo "alcanodiilo C₁-C₅" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada divalente tendo desde um a cinco átomos de carbono, e inclui metileno e etano-1,1-diilo.

O termo "alcanodiilo C₁-C₅ substituído" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada divalente tendo desde um a cinco átomos de carbono, e inclui metileno tendo um substituinte selecionado do grupo constituído por hidroxilo, fluoro, azido, metoxi, amino, acetilamino e metilsulfonamida. Os valores particulares de "alcanodiilo C₁-C₅ substituído" são CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃.

O termo "alcanodiilo C₁-C₃" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada divalente tendo desde um até três átomos de carbono, e inclui metileno.

O termo "alcanodiilo C₁-C₃ substituído" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um até três átomos de carbono, e inclui metileno, tendo desde 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo constituído por hidroxí, halogéneo, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcoxícarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, fenilo substituído, piridilo, piridilo substituído, tienilo e tienilo substituído.

O termo "halogéneo ou halo" refere-se a cloro, fluoro, bromo ou iodo.

O termo "fluoroalquilo C₁-C₃" refere-se a uma cadeia alquilo tendo desde um até três átomos de carbono substituídos com um ou mais átomos de flúor, e inclui fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo e semelhantes. Um valor particular de "fluoroalquilo C₁-C₃" é trifluorometilo.

O termo "alcoxi" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada ligada a um átomo de oxigénio. Dentro do significado de "alcoxi" está o termo "alcoxi C₁-C₄".

O termo "alcoxi C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um até quatro átomos de carbono ligada a um átomo de oxigénio, e inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *t*-butoxi e semelhantes.

O termo "alcoxi substituído" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada ligada a um átomo de oxigénio tendo desde 1 a 3 substituintes. Dentro do significado de "alcoxi substituído" está o termo "alcoxi C₁-C₄ substituído".

O termo "alcoxi C₁-C₄ substituído" refere-se a uma cadeia alquilo linear ou ramificada tendo desde um até quatro átomos de carbono ligada a um átomo de oxigénio, e inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *t*-butoxi e semelhantes, tendo desde 1 a 3 substituintes selecionados do grupo constituído por hidroxí, halogénio, alcoxi, carboxi, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo e fenilo substituído; e quando um ou mais dos substituintes é hidroxí, halogénio, alcoxi, amino, acilamino e sulfonamida, então aqueles substituintes não estão ligados ao mesmo carbono que o átomo de oxigénio de alcoxi.

O termo "cicloalquilo C₃-C₇" refere-se a um grupo alquilo cíclico saturado tendo desde três até sete átomos de carbono e inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

O termo "cicloalquilalquilo C₄-C₈" refere-se a um grupo alquilo cíclico saturado tendo desde três até sete átomos de carbono ligado ao ponto de substituição por um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada saturado não substituído divalente tendo pelo menos 1 átomo de carbono e inclui, ciclopropilmetilo, ciclopropil-2-propilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo e semelhantes.

Os termos "fenilo e fenilo substituído" ou "fenileno e fenileno substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



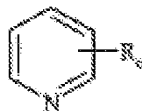
em que R_a é desde 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, hidroxí, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogénio, carboxi, alcóxicarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamida, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Os valores particulares de R_a são hidrogénio, metoxi e fluoro.

Os termos "tiofenilo e tiofenilo substituído" ou "tiofenodiilo e tiofenodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



em que R_b é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_b é hidrogénio.

Os termos "piridinilo e piridinilo substituído" ou "piridinadiilo e piridinadiilo substituída" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



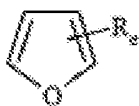
em que R_c é desde 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, hidroxí, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_c é hidrogénio.

Os termos "tiazolilo e tiazolilo substituído" ou "tiazolodiilo e tiazolodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



em que R_d é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_d é hidrogénio.

Os termos "furanilo e furanilo substituído" ou "furanodiilo e furanodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



em que R_e é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_e é hidrogénio.

Os termos "isotiazolilo e isotiazolilo substituído" ou "isotiazolodiilo e isotiazolodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



em que R_f é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_f é hidrogénio.

Os termos "isoxazolilo e isoxazolilo substituído" ou "isoxazolediilo e isoxazolediilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



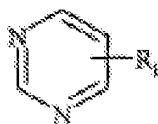
em que R_g é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_g é hidrogénio.

Os termos "1,2,4-oxadiazolilo e 1,2,4-oxadiazolilo substituído" ou "1,2,4-oxadiazole-3,5-diilo" referem-se a um radical monovalente ou radical divalente faltando R_h , respetivamente, da fórmula



em que R_h, é independentemente selecionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_h é hidrogénio.

Os termos "pirimidinilo e pirimidinilo substituído" ou "pirimidinadiilo e pirimidinadiilo substituída" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



em que R_i é desde 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, hidroxí, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_i é hidrogénio.

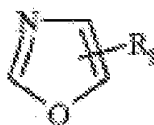
Os termos "piridazinilo e piridazinilo substituído

tuído" ou "piridazinodiilo e piridazinodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula



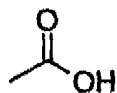
em que R_j é desde 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, hidroxí, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_j é hidrogénio.

Os termos "oxazolilo e oxazolilo substituído" ou "oxazolodiilo e oxazolodiilo substituído" referem-se a um radical monovalente ou divalente, respetivamente, da fórmula

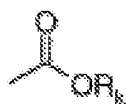


em que R_1 é 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogéneo, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido substituído, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_1 é hidrogénio.

O termo "carboxi" refere-se a um radical da fórmula

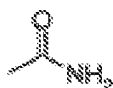


O termo "alcoxycarbonilo" refere-se a um radical da fórmula

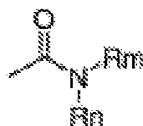


em que R_k é seleccionado do grupo constituído por alquilo, alquilo substituído, fenilo e fenilo substituído. Os valores particulares de R_k são metilo e etilo.

O termo "amido" refere-se a um radical da fórmula

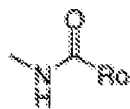


O termo "amido substituído" refere-se a um radical da fórmula



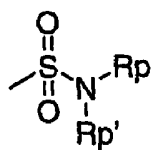
em que R_m é seleccionado do grupo constituído por alquilo e R_n é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular para R_m é metilo. Valores particulares para R_n são hidrogénio e metilo.

O termo "acilamino" refere-se a um radical da fórmula



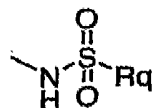
em que R_o é seleccionado do grupo constituído por alquilo, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_o é metilo.

O termo "sulfonilamido" refere-se a um radical da fórmula



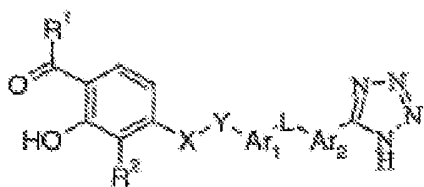
em que R_p é seleccionado do grupo constituído por alquilo, fenilo e fenilo substituído; e $\text{R}_{p'}$ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio e alquilo. Um valor particular para R_p é metilo. Valores particulares para R_p são hidrogénio e metilo.

O termo "sulfonamida" refere-se a um radical da fórmula

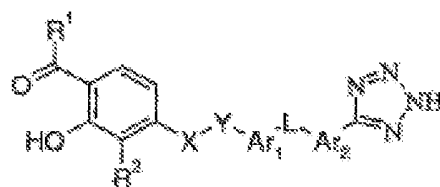


em que R_q é seleccionado do grupo constituído por alquilo, fenilo e fenilo substituído. Um valor particular de R_q é metilo.

Como é prontamente evidente para os peritos na técnica, os compostos de fórmula I podem existir como tautômeros. Onde existem tautômeros, cada forma tautomérica e suas misturas, estão contempladas como incluídas na presente invenção. Quando é dada qualquer referência neste pedido a um dos tautômeros específicos dos compostos de fórmula I, é compreendido que abranja toda e qualquer forma tautomérica e suas misturas. Por exemplo, onde o grupo Z é tetrazolilo, um composto de fórmula I existe como tautômero I e tautômero II. Como tal, é compreendido que qualquer referência a um composto de fórmula I onde o grupo Z é tetrazolilo como tautômero I abrange o tautômero II bem como misturas de tautômero I e tautômero II.



tautômero I



tautômero II

É compreendido que compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros. Todos enantiômeros, diastereômeros, e suas misturas, estão contemplados na presente invenção. Onde estereoquímicas específicas são identificados neste pedido, as designações de Cahn-Ingold-Prelog (R)- e (S)- e a designação *cis*- e *trans*- de estereoquímica relativa são usadas para referir isômeros específicos e estereoquímica relativa. As rotações óticas conhecidas são designadas por (+) e (-) para dextro-

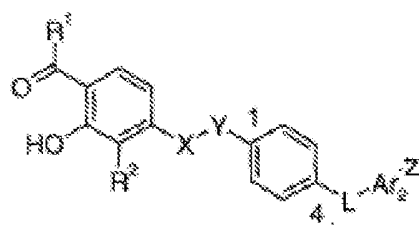
rotatório e levo-rotatório, respectivamente. Onde um composto quiral é resolvido nos seus enantiómeros, mas as configurações absolutas não são determinadas, os isómeros são designados como isómero 1, isómero 2, etc.

Os estereoisómeros específicos podem ser preparados por síntese estereoespecífica usando materiais de partida enantiomericamente puros ou enriquecidos. Os estereoisómeros específicos de qualquer dos materiais de partida ou compostos de fórmula I podem ser resolvidos por técnicas bem conhecidas na técnica, tais como as encontradas em E. I. Eliel e S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, 1994, e J. Jacques, A. Collet, e S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, 1991, incluindo cromatografia sobre fases estacionárias quirais, resoluções enzimáticas, ou cristalização fracionada ou cromatografia de diastereómeros formados para aquele propósito, tais como sais diastereoméricos.

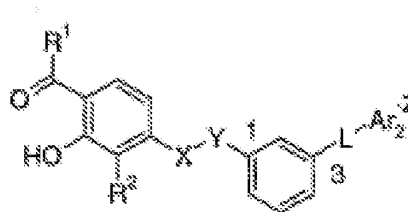
Ainda que todos os enantiómeros, diastereómeros e suas misturas, estejam contemplados na presente invenção, as formas de realização preferidas são enantiómeros isolados e diastereómeros isolados.

Ar₁ refere-se a fenileno ou 1,2,4-oxadiazole-3,5-diilo. Ar₂ refere-se a fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno ou piridinodiilo. É compreendido que Ar₁ e Ar₂ sendo pelo menos bi-radical pode estar ligado numa posição regioisomérica 1-2, 1-3 ou 1-4 dependendo da natureza do

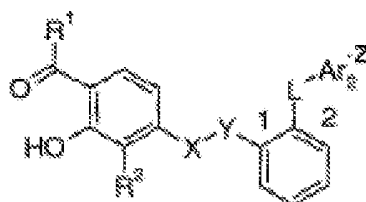
anel e do número e localização dos substituintes. É ainda compreendido que a presente invenção abrange todas as possíveis combinações regioisoméricas de ligação a Ar₁ e Ar₂. Por exemplo, onde Ar₁ é fenileno existem três possíveis regioisômeros, designados como 1-2 (orto ou o-), 1-3 (meta ou m-) e 1-4 (para ou p-), sendo todos eles abrangidos pela presente invenção para um composto de fórmula I onde Ar₁ é fenileno.



fórmula I
1,4-, para- ou p-



fórmula I
1,3-, meta- ou m-



fórmula I
1,2-, orto- ou o-

O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal de adição que existe em conjunção com a porção acídica e/ou básica de um composto de fórmula I. Tais sais incluem os sais farmacologicamente aceitáveis listados em *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl e C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, Nova Iorque, 2002, que são conhecidos do perito na técnica. Os sais farmacologicamente aceitáveis que são de adição de

ácido são formados quando um composto de fórmula I e os intermediários aqui descritos contendo uma funcionalidade básica reagem com um ácido farmacêuticamente aceitável. Os ácidos farmacêuticamente aceitáveis comumente empregues para formar tais sais de adição de ácido incluem ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, sulfúrico ou fosfórico, e ácidos orgânicos tais como ácidos acético, cítrico, esílico, fumárico, glicólico, glucurônico, glutárico, láctico, maleico, málico, mandélico, mesílico, napadisílico, oxálico, succínico, tartárico, salicílico, o-acetoxibenzóico ou *p*-toluenossulfônico. Os sais farmacêuticamente aceitáveis que são de adição de base são formados quando um composto de fórmula I e os intermediários aqui descritos contendo uma funcionalidade acídica reagem com uma base farmacêuticamente aceitável. As bases farmacêuticamente aceitáveis comumente empregues para formar sais de adição de base incluem bases orgânicas tais como amoníaco, arginina, benetamina, benzatina, benzilamina, betaína, butilamina, colina, diciclo-hexilamina, dietanolamina, dietilamina, etilenodiamina, glucosamina, imidazole, lisina, piperazina, procaína, e bases inorgânicas tais como sais de cálcio, potássio, sódio e zinco de hidróxido, carbonato ou bicarbonato e semelhantes.

Em aditamento a sais farmacêuticamente aceitáveis, outros sais são incluídos na invenção. Eles podem servir como intermediários na purificação de compostos ou na preparação de outros, por exemplo farmacêuticamente aceitáveis, sais de adição de ácido, ou são úteis para identificação, caracterização ou purificação.

O termo "grupo de proteção ou Pg", conforme aqui usado, refere-se àqueles grupos pretendidos para proteger ou bloquear grupos funcionais contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. No caso de um grupo funcional amino ou hidroxilo, o grupo de proteção adequado usado dependerá das condições que serão empregues nos passos de reação subsequentes em que a proteção é requerida. Por exemplo, pode ser desejável empregar a proteção de múltiplos grupos funcionais, tais como amino e hidroxilo, e controlar a sua proteção e desproteção independentemente. Os grupos de proteção de amino e de hidroxilo comumente usados são revelados em *Protective Groups In Organic Synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª Ed. (John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999)). Os grupos de proteção de amino adequados incluem grupos acilo tais como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, alfa-clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo e semelhantes; grupos sulfonilo tais como benzenossulfonilo, *p*-toluenossulfonilo e semelhantes, grupos que formam carbamato tais como benziloxicarbonilo, *p*-clorobenziloxicarbonilo, *p*-metoxibenziloxicarbonilo, *p*-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, *p*-bromobenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonilo, 1-(*p*-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, alfa,alfa-dimetil-3,5-dimetoxi-

benziloxycarbonilo, benzidriloxycarbonilo, *t*-butiloxycarbonilo, di-isopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclo-hexiloxycarbonilo, feniltiocarbonilo e semelhantes; grupo alquilos tais como benzilo, trifenilmetilo, benziloximetilo e semelhantes; e grupos sililo tais como trimetilsililo e semelhantes. Os grupos de proteção de amino adequados preferidos são acetilo, metiloxycarbonilo, benzoílo, pivaloílo, aliloxycarbonilo, *t*-butilacetilo, benzilo, *t*-butiloxycarbonilo (Boc) e benziloxycarbonilo (Cbz). Os grupos de proteção de hidroxilo adequados incluem éteres tais como metoximetilo, 1-etoxietilo, *terc*-butilo, alilo, benzilo, tetra-hidropirano e semelhantes; éteres silílicos tais como de trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo e semelhantes; ésteres tais como formato, acetato, pivaloato, benzoato e semelhantes; e sulfonatos tais como mesilato, benzilsulfonato, tosilato e semelhantes. Os grupos de proteção de hidroxilo adequados preferidos são acetilo, trimetilsililo, tri-isopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo e benzilo.

Como com qualquer grupo de compostos farmacêuticamente ativos, alguns grupos são preferidos na sua aplicação no uso final. As formas de realização preferidas para um composto de fórmula I da presente invenção são dadas abaixo.

Os compostos nos quais R^1 é metilo são preferidos.

Os compostos nos quais R^2 é metilo, propilo, trifluorometilo ou cloro são preferidos.

Os compostos nos quais X é O são preferidos.

Os compostos nos quais Ar_1 é fenileno são preferidos.

Os compostos nos quais Ar_2 é fenileno são preferidos.

Os compostos nos quais Ar_2 é fenileno ou piridinodiilo são preferidos. Os compostos nos quais Ar_2 é piridinadiilo ligado na posição 1-4 ou 1-3 são mesmo mais preferidos.

Os compostos nos quais Ar_1 é fenileno são preferidos.

Os compostos nos quais Ar_2 é piridinodiilo são preferidos.

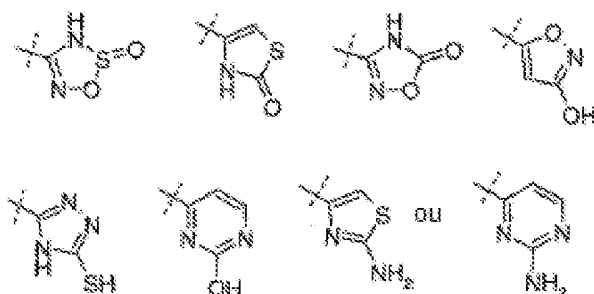
Os compostos nos quais Ar_2 está ligado na posição 1-4 são preferidos.

Os compostos nos quais Ar_2 está ligado na posição 1-3 são preferidos.

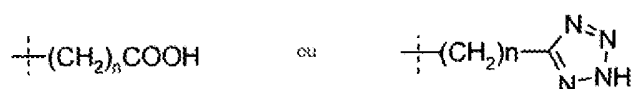
Os compostos nos quais Ar_1 está ligado na posição 1-3 ou posição 1-4 são preferidos.

Os compostos nos quais L é $-CH(OH)-$, $-CH(F)-$ ou $-CH_2-$ são preferidos.

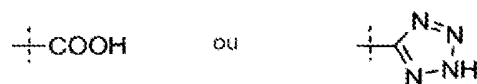
Os compostos nos quais Z é



ão preferidos. Os compostos nos quais Z é



são mais preferidos. Os compostos nos quais Z é



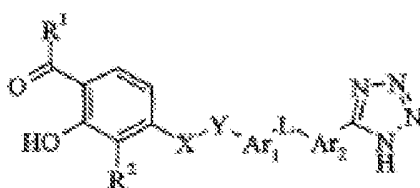
são mesmo mais preferidos.

Um composto de fórmula I selecionado do grupo constituído por ácido (+)-3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (isómero 1) e ácido (-)-3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (isómero 2) é preferido. Um composto de fórmula I o qual é ácido 3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico é mais preferido.

Formas de realização adicionais da invenção

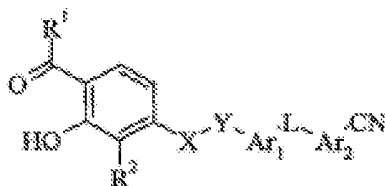
incluem um processo para a preparação do composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, compreendendo

(A) para um composto de fórmula I onde Z é tetrazolilo,



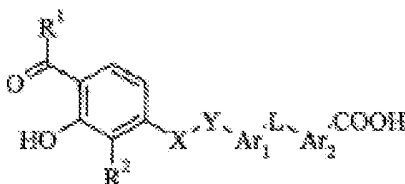
I, Z é tetrazolilo

a cicloadição de um composto de fórmula II onde R é ciano com um reagente azoteto;



II, R¹⁰ é ciano

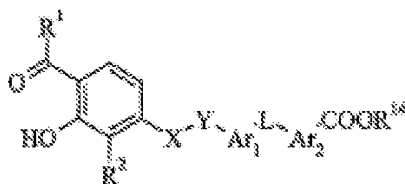
(B) para um composto de fórmula I onde Z é COOH,



I, Z é COOH

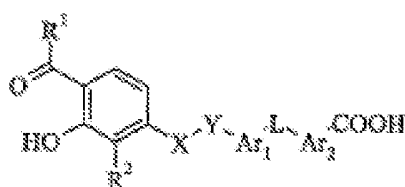
a hidrólise de um composto de fórmula II em que R¹⁰ é COOR¹⁴

e R^{14} é selecionado do grupo constituído por alquilo C1-C5, fenilo e benzilo;



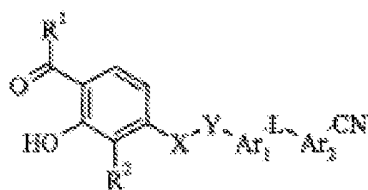
II, R^{10} é COOR^{14}

(C) para um composto de fórmula I onde Z é COOH ,



I, Z é COOH

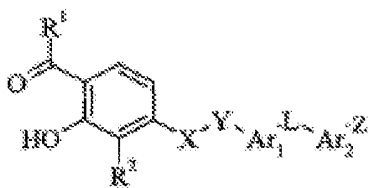
a hidrólise de um composto de fórmula II onde R^{10} é ciano;



II, R^{10} é ciano

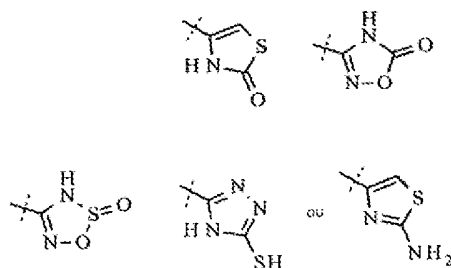
e

(D) para um composto de fórmula I

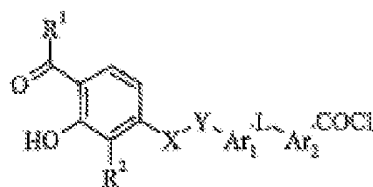


I

onde Z é



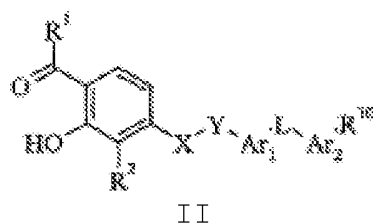
a ciclocondensação de um composto de fórmula II onde R^{10} é um cloreto de acilo



II, R^{10} é cloreto de ácido

após o que, quando um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I é requerido, ele é obtido por reação do ácido de fórmula I com uma base fisiologicamente aceitável ou por reação de um composto básico de fórmula I com um ácido fisiologicamente aceitável ou por qualquer outro procedimento convencional.

Uma outra forma de realização da presente invenção proporciona compostos intermediários úteis para a preparação de um composto de fórmula I. Mais especificamente, a presente invenção proporciona um composto de fórmula II



em que

R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 e L são definidos como acima; e

R^{10} é CN ou $COOR^{14}$ no qual R^{14} é selecionado do grupo constituído por alquilo C_1-C_5 , fenilo e benzilo. Um valor particular de R^{14} é metilo.

Uma outra forma de realização da presente invenção proporciona um processo para a preparação de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, compreendendo

(i) alquilação de 2,4-di-hidroxi-3-propil-acetofenona com 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo na presença de carbonato de potássio para produzir 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo;

(ii) hidrolisação de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo na presença de hidróxido de potássio em que a reação de hidrólise é seguida por acidificação com ácido clorídrico para produzir o ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico; após o que, quando um sal farmaceuticamente aceitável de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}benzóico é requerido, ele é obtido por reação de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico com uma base fisiologicamente aceitável ou por qualquer outro procedimento convencional.

Uma outra forma de realização da presente invenção proporciona o 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo de partida acima mencionado é preparado usando um processo compreendendo

(i) arilação enantiosseletiva de 3-cianobenzaldeído com 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano na presença de um dialquilzinco e catalisador quiral em que o dialquilzinco é dietilzinco; e o catalisador quiral é (*R*)-(-)-2-piperidino-1,1,2-trifenil-etanol para produzir 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(*S*)-hidroximetil}-benzonitrilo;

(ii) acilação de 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(*S*)-hidroximetil}-benzonitrilo com anidrido acético após o que hidrolisação do grupo 4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo com ácido clorídrico para produzir 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

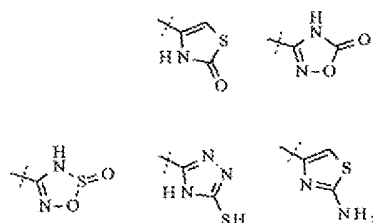
(iii) sulfonação de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo com cloreto de metanossulfonilo para produzir 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

Uma outra forma de realização da presente invenção proporciona compostos intermediários úteis para a preparação de um composto de fórmula I. Mais especificamente, a presente invenção proporciona um composto que é 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

Os compostos da presente invenção podem ser feitos por um processo que é análogo a um processo conhecido na técnica química para a produção de compostos estruturalmente análogos ou por um novo processo aqui descrito. Tais processos úteis para o fabrico de um composto de fórmula I conforme definido acima são proporcionados como outros aspetos da invenção e são ilustrados pelos seguintes procedimentos nos quais, a menos que especificado de outra maneira, os significados dos radicais genéricos são conforme definidos acima e todos os reagentes são bem conhecidos e apreciados na técnica.

Geralmente, um composto de fórmula I pode ser preparado a partir dum composto de fórmula II onde R^{10} representa um precursor para Z (Esquema de Reação A, Passo a). Mais especificamente, um composto de fórmula II onde R^{10} é éster de ácido carboxílico ou nitrilo reage com uma base adequada tal como hidróxido de potássio num solvente adequado tal como água para produzir um composto de fórmula I onde Z é ácido carboxílico. Adicionalmente, um composto de fórmula II onde R^{10} é ciano reage com um reagente azoteto para produzir um composto de fórmula I onde Z é tetrazolilo. Os reagentes azoteto incluem HN_3 em que HN_3 é produzido a partir da reação de azoteto de sódio e um ácido prótico tal como hidrocloreto de trietilamina ou cloreto de amónio. A reação é convenientemente num solvente como soluções de água e um cossolvente orgânico em que o cossolvente orgânico é um álcool tal como álcool isopropílico ou uma amida terciária tal como N-metil-pirrolidinona. Outros

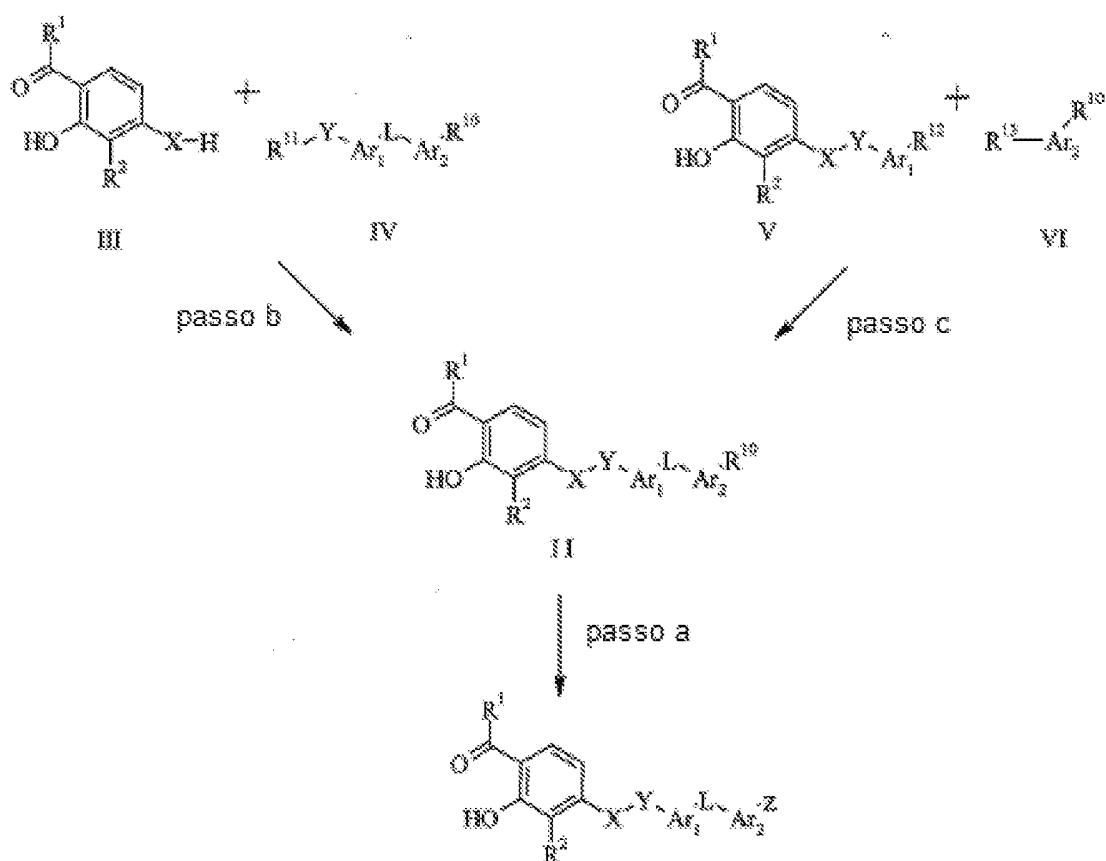
exemplos de reagentes azotetos incluem complexos de azoteto de metal de transição tais como os produzidos a partir da reação de brometo de zinco e azoteto de sódio, bem como os azotetos de trialquilsililo tais como azoteto de trimetilsililo. Um composto de fórmula II onde R^{10} é um haleto de ácido reage num ou mais passos com agentes de ciclocondensação para produzir um composto de fórmula I onde Z é



Um composto de fórmula II pode ser preparado a partir dum composto de fórmula III (Esquema de Reação A, Passo b) ou, alternativamente, a partir de um composto de fórmula V (Esquema de Reação A, Passo c). Mais especificamente no Passo b, um composto de fórmula III onde X é O reage sob condições de Mitsunobu com um composto de fórmula IV onde R^{11} é OH na presença de uma organofosfina tal como tributilfosfina e um reagente azodicarbonilo apropriado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina para produzir um composto de fórmula II. Os solventes adequados incluem tolueno e diclorometano. No Passo b, um composto de fórmula II pode também ser preparado por reação de um composto de fórmula III onde X é O, S, NH com um composto de fórmula IV onde R^{11} é um grupo separável na presença de uma base adequada tal como carbonato de cézio e um solvente adequado tal como acetona. Os grupos separáveis adequados incluem

haletos tais como iodeto, e ésteres sulfonatos tais como éster metanossulfonato.

ESQUEMA DE REAÇÃO A

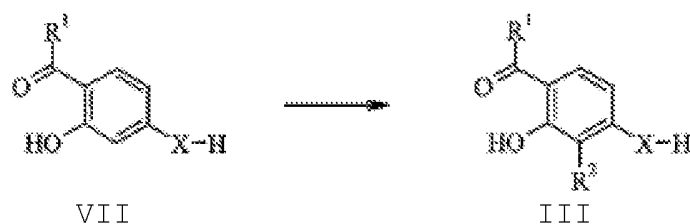


Alternativamente, um composto de fórmula II pode ser preparado a partir dum composto de fórmula V (Esquema de Reação A, Passo c) onde R^{12} é um precursor apropriado para o grupo L.

Um composto de fórmula III onde R^2 é halo, fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes pode ser preparado a partir dum composto

de fórmula VII (Esquema de Reação B). Mais especificamente, um composto de fórmula VII onde X é O reage sob as condições de halogenação apropriadas para produzir um composto de fórmula III onde X é O e R² é um halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo. Um composto de fórmula III onde X é O e R² é um halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo reage com um ácido borónico de fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes na presença de um catalisador de metal de transição tal como Pd(dppf)₂Cl₂ e uma base tal como hidróxido de cézio para produzir um composto de fórmula III onde R² é o correspondente fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como soluções de tetra-hidrofurano e água.

ESQUEMA DE REAÇÃO B



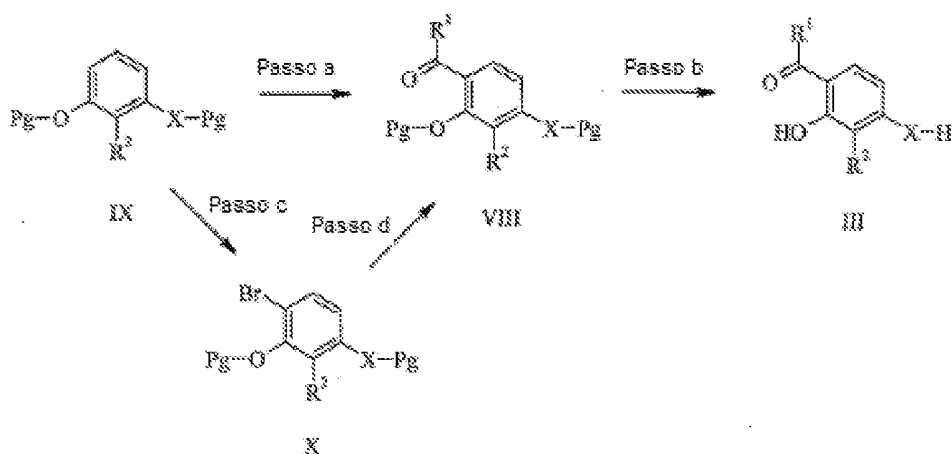
Um composto de fórmula III onde X é S pode ser preparado a partir dum composto de fórmula III onde X é O. Mais especificamente, um composto de fórmula III onde X é O reage com cloreto de dimetiltiocarbamoílo num solvente adequado tal como diclorometano. O resultante tiocarbamato é aquecido num solvente adequado tal como dodecano e

tratado com hidróxido de sódio para produzir um composto de fórmula III onde X é S.

Um composto de fórmula III pode também ser preparado a partir dum composto de fórmula IX onde o grupo Pg representa um grupo de proteção adequado (Esquema de Reação C). Mais especificamente no Passo a, um composto de fórmula IX onde R é um halogéneo tal como iodo ou bromo e Pg é metilo, reage com um ácido borónico de fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes na presença de um catalisador de metal de transição tal como $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ e uma base tal como hidróxido de cézio para produzir um composto de fórmula IX onde R é fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes, e Pg é metilo. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como uma solução de tetra-hidro-furano e água. Ainda no Passo a, um composto de fórmula IX onde R^2 é fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes reage com um haleto de acilo R tal como cloreto de acetilo e um ácido de Lewis tal como cloreto de alumínio num solvente adequado para produzir um composto de fórmula VIII onde R^1 é metilo e R^2 é fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes. Os solventes adequados incluem diclorometano. No Passo b, um composto de fórmula VIII onde o grupo Pg é metilo reage com agentes de desproteção tais como hidrocloreto de piridina na presença de radiação de micro-ondas para produzir um composto de fórmula III onde R^2 é

fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiofenilo substituído e semelhantes.

ESQUEMA DE REAÇÃO C

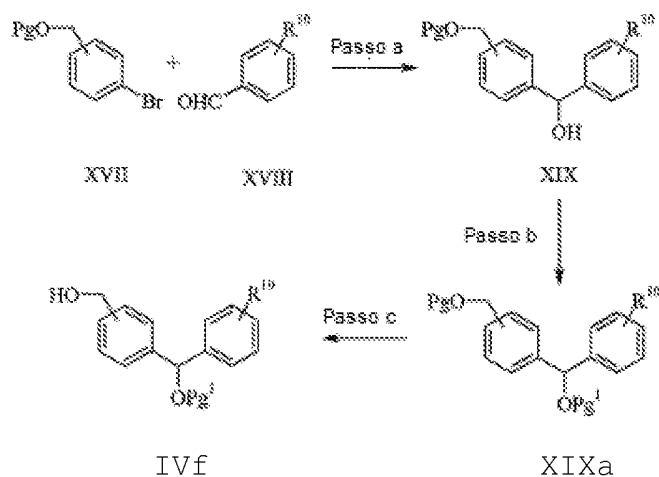


Adicionalmente no Esquema de Reação C, um composto de fórmula III onde R é fluoroalquilo C₁-C₃ pode ser preparado a partir dum composto de fórmula IX onde R² é a halogéneo. Mais especificamente, um composto de fórmula IX onde R² é iodo, X é O e Pg é um grupo de proteção adequado tal como benzilo reage com um éster de alquilo de ácido difluoro-fluorossulfonil-acético na presença de hexametilfosforamida e um catalisador de metal de transição tal como iodeto de cobre num solvente adequado para produzir um composto de fórmula IX onde R² é trifluorometilo, X é O, e Pg é benzilo. Os solventes adequados incluem dimetilformamida. No Passo c, um composto de fórmula IX, onde R é trifluorometilo, X é O, e Pg é benzilo, reage N-bromossuccinimida num solvente adequado

tal como dimetilformamida para produzir um composto de fórmula X. No Passo d, um composto de fórmula X reage com tributil-(1-etoxi-vinil)-estano e um catalisador de metal de transição tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio num solvente tal como dioxano seguido por hidrólise ácida para produzir um composto de fórmula VIII onde R^1 é metilo, R^2 é trifluorometilo, X é O, e Pg é benzilo. No Passo b, um composto de fórmula VIII onde R^1 é metilo, R^2 é trifluorometilo, X é O, e Pg é benzilo reage com um catalisador de metal de transição tal como hidróxido de paládio na presença de uma fonte de hidrogénio eficaz tal como ciclo-hexeno para produzir um composto de fórmula III onde R^1 é metilo, R^2 é trifluorometilo, e X é O. Os solventes adequados incluem etanol.

No Esquema de Reação D, um composto de fórmula IIa onde Pg^1 é um grupo de proteção de hidroxilo adequado pode ser preparado a partir dum composto de fórmula IVf onde Pg^1 é o mesmo. Mais especificamente no Passo a, um composto de fórmula XVII onde Pg é um trialquilsililo tal como *terc*-butildimetilsililo reage com magnésio num solvente adequado tal como tetra-hidrofurano. O resultante reagente de Grignard de XVII reage com um composto de fórmula XVIII num solvente adequado tal como tetra-hidrofurano para produzir um composto de fórmula XIX onde Pg é *terc*-butildimetilsililo e R^{10} é um precursor adequado para Z tal como ciano.

ESQUEMA DE REAÇÃO D

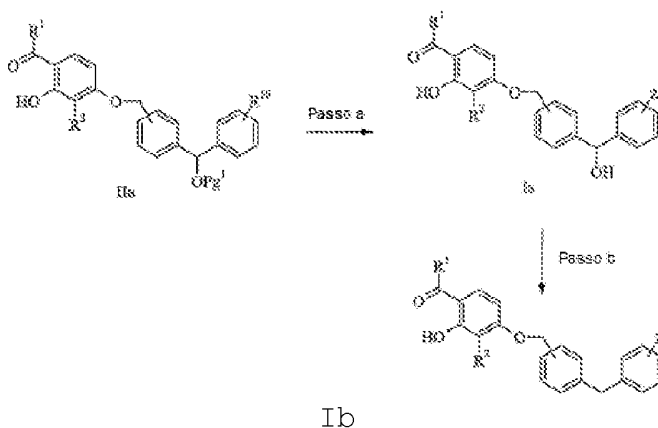


No Passo b, um composto de fórmula XIX onde Pg é *terc*-butildimetilsililo reage com um segundo agente de proteção tal como 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e um catalisador adequado tal como *para*-toluenossulfonato de piridínio para produzir um composto de fórmula XIXa onde Pg é *terc*-butil-dimetilsililo e Pg¹ é tetra-hidro-2*H*-pirano. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como diclorometano. Um segundo agente de proteção adicional tal como anidrido de ácido acético na presença de uma base tal como trietilamina pode ser usada para produzir um composto de fórmula XIXa onde Pg é *terc*-butildimetilsililo e Pg¹ é acetilo. No Passo c, um composto de fórmula XIXa reage com um agente que remove o grupo de proteção Pg sem remover o grupo de proteção Pg¹. Mais especificamente no Passo c, um composto de fórmula XIXa onde Pg é *terc*-butildimetilsililo e Pg¹ é tetra-hidro-2*H*-pirano reage com fluoreto de tetrabutilamónio num solvente adequado tal como tetra-hidrofurano para produzir um composto de fórmula IVf onde Pg¹ é tetra-hidro-2*H*-pirano. Alternativamente, um composto de fórmula XIXa onde Pg é *terc*-butildimetilsililo e Pg¹ é

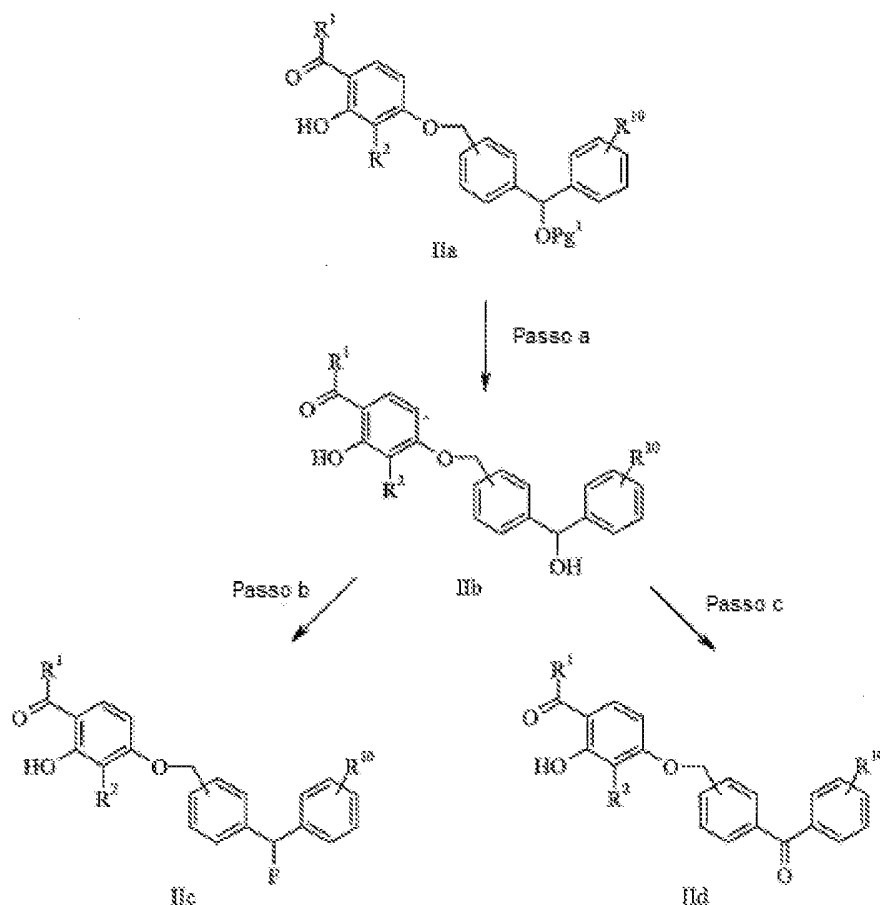
acetilo reage com um ácido tal como ácido clorídrico a cerca da temperatura ambiente para produzir um composto de fórmula IVf onde Pg^1 é acetilo.

No Esquema de Reação E, os compostos de fórmula Ia e Ib podem ser preparados a partir dum composto de fórmula IIa onde Pg^1 representa um grupo de proteção adequado. Mais especificamente no Passo a, um composto de fórmula IIa onde R^{10} é um precursor adequado para Z tal como nitrilo reage com uma fonte de azoteto tal como azoteto de sódio na presença de um ácido de Lewis adequado tal como brometo de zinco para produzir um composto de fórmula Ia onde Z é tetrazolilo. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como água e álcool isopropílico. No Passo b, um composto de fórmula Ia reage com agentes de redução tais como trietilsilano na presença de um ácido de Lewis adequado tal como trifluoreto de boro - eterato de dietilo para produzir um composto de fórmula Ib onde Z é tetrazolilo. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como diclorometano.

ESQUEMA DE REAÇÃO E



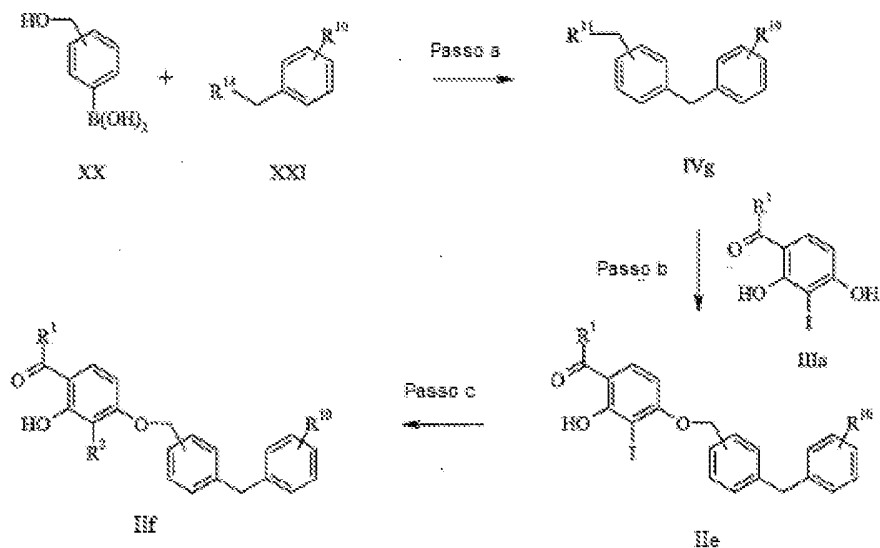
No Esquema de Reação F, os compostos de IIc e IIId podem ser preparados a partir dum composto de fórmula IIa onde Pg é um grupo de proteção adequado. Mais especificamente no Passo a, um composto de fórmula IIa reage com um ácido adequado tal como ácido *p*-toluenossulfônico para produzir um composto de fórmula IIb. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como metanol. No Passo b, um composto de fórmula IIb reage com um agente de halogenação tal como trifluoreto de dietilaminoenxofre.

ESQUEMA DE REAÇÃO F

num solvente tal como diclorometano para produzir um composto de fórmula IIc. No Passo c, um composto de fórmula IIb reage com um agente de oxidação tal como periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(*H*)-ona) num solvente adequado tal como diclorometano para produzir um composto de fórmula IId.

No Esquema de Reação G, um composto de II f onde R^2 é fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiazolilo ou piridinilo pode ser preparado a partir dum composto onde R^2 é um grupo de acoplamento adequado tal como o iodo halogéneo. Mais especificamente no Passo a, um composto de fórmula XXI onde R^{14} é um grupo de acoplamento adequado tal como o bromo halogéneo reage com um composto de fórmula XX na presença de um catalisador de metal de transição adequado tal como tetraquistrifenilfosfina-paládio(0) e uma base adequada tal como carbonato de sódio aquoso para produzir um composto de fórmula IVg onde R^{11} é hidroxilo. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como tolueno. No Passo b, um composto de fórmula IVg onde R^{11} é um grupo de acoplamento adequado tal como hidroxilo ou o iodo halogéneo reage com um composto de fórmula IIIa, conforme descrito no Esquema A para um composto de fórmula II, para produzir um composto de fórmula IIe.

ESQUEMA DE REAÇÃO G

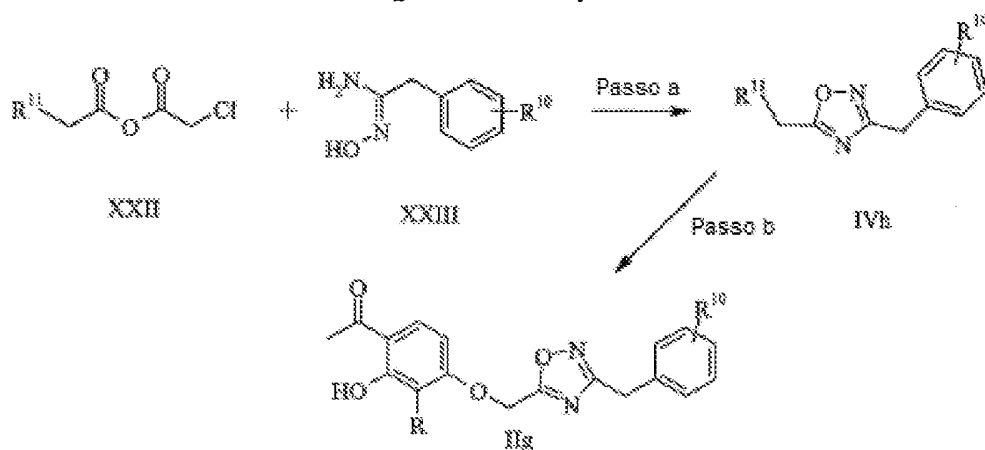


No Passo c, um composto de fórmula IIe reage com um derivado de trialquilestananilo de fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiazolilo ou piridinilo, na presença de um catalisador de metal de transição adequado tal como tetraquistrifenilfosfina-paládio (0) para produzir um composto de fórmula IIIf onde R^2 é fenilo, fenilo substituído, tiofenilo, tiazolilo ou piridinilo. A reação é convenientemente realizada num solvente tal como tolueno.

No Esquema de Reação H, um composto de fórmula IVh onde Ar_1 é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo pode ser preparado por condensação de dois precursores heterocíclicos. Mais especificamente no Passo a, um anidrido cloroacético de fórmula XXII reage com uma N-hidroxifenilacetamida de fórmula XXIII sob condições de remoção de água para produzir um composto de fórmula IVh onde Ar_1 é 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. A reação é conveni-

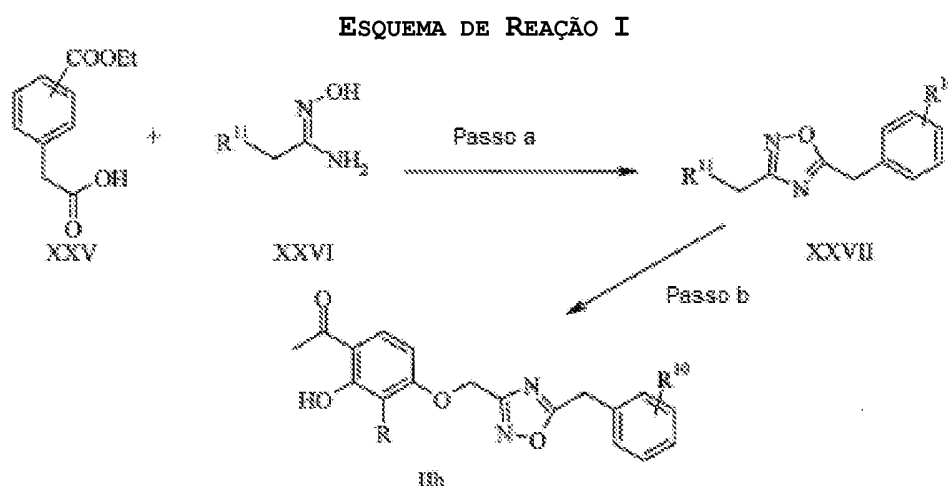
entamente realizada num solvente tal como tolueno. O composto IVh pode em seguida ser acoplado a um composto de fórmula III conforme descrito no Passo b do Esquema A para produzir um composto de fórmula IIg onde Ar_1 é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo e R^{10} é um halogéneo tal como um iodeto. Um composto de fórmula IIg onde Ar_1 é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo e R^{10} é iodeto pode em seguida ser transformado num composto de fórmula I onde Ar_1 é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo e Z é um ácido carboxílico através de carbonilação com um catalisador de metal de transição apropriado tal como $(CH_3CN)_2PdCl_2$ na presença de monóxido de carbono. Um solvente apropriado para esta transformação é água.

ESQUEMA DE REAÇÃO H



No Esquema de Reação I, um composto de fórmula XXVII onde Ar_1 é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo pode ser preparado por condensação de dois precursores heterocíclicos. Mais especificamente, um ácido

carboxílico de fórmula XXV reage com uma *N*-hidroxiacetamida de fórmula XXVI apropriadamente substituída sob condições de remoção de água conforme mostrado no Passo a para produzir um composto de fórmula XXVII onde Ar₁ é o 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. O composto XXVII (R¹¹ = OPg) pode em seguida ser transformado num composto de fórmula XXVII onde R¹¹ é um hidroxilo e acoplado a um composto de fórmula III conforme descrito no Passo b do Esquema A para produzir um composto de fórmula IIh onde Ar₁ é um anel heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo e R¹⁰ é um éster.

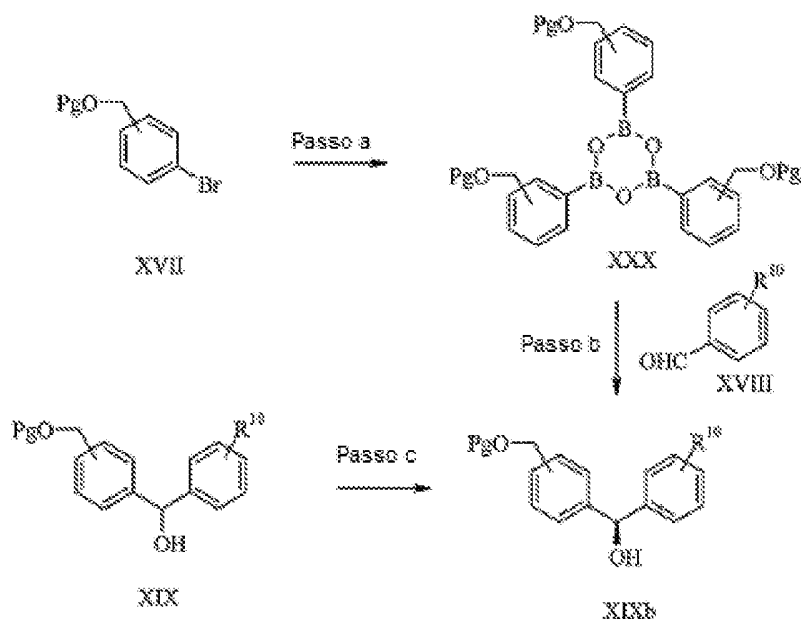


No Esquema de Reação J, Passo c, um composto enantiomérico de fórmula XIXb pode ser preparado por resolução dum composto racémico de fórmula XIX por procedimentos convencionais incluindo separação cromatográfica usando uma fase estacionária quiral. Alternativamente, no Passo b, um composto enantiomérico de fórmula XIXb pode ser preparado por arilação enantiosseletiva dum composto de fórmula XVIII com um composto de fórmula XXX. Mais

especificamente, no Passo a, um composto de fórmula XVII onde Pg é um grupo de proteção de hidroxilo tal como *terc*-butildimetilsililo reage sob condições de boração nas quais as condições de boração compreendem um borato de trialquilo tal como borato de tri-isopropilo e um alquil-lítio tal como *n*-hexil-lítio para produzir um trímero de borato de fórmula XXX. A reação é convenientemente realizada num solvente adequado tal como tolueno. Também contemplado dentro do âmbito e alcance dum composto de fórmula XXX estão as correspondentes formas dímero e monómero do ácido arilborónico. No Passo b, um composto enantiomérico de fórmula XIXb é preparado por arilação de um aldeído de fórmula XVIII com um trímero de borato de fórmula XXX na presença de um catalisador quiral e um dialquilzinco. Mais especificamente, um composto de fórmula XXX reage com um dialquilzinco durante 12 a 18 horas num solvente adequado tal como tolueno a uma temperatura desde 20 °C até 80 °C. A temperatura de 40 °C até 80 °C é preferida, com 60 °C a ser a mais preferida. Dialquilzincos tais como dimetilzinco e di-isopropilzinco são preferidos com dietilzinco a ser o mais preferido. A seguir à reação com um dialquilzinco, a reação é arrefecida a 10 °C até -20 °C com -10 °C a ser a preferida e um catalisador quiral, preferivelmente num solvente adequado tal como tolueno, é adicionado. Os catalisadores quirais preferidos incluem aminoálcoois quirais tais como 1-[(*R*)-[metil[(1*R*)-1-feniletíl]amino]-1-naftalenilmetil]-2-naftalenol, [(*S*)-1-naftalenil[[1*S*)-1-feniletíl]amino]metil]-2-naftalenol e [(*S*)-[metil[(1*S*)-1-feniletíl]amino]fenilmetil]-2-naftalenol com (*R*)-(-)-2-

piperidino-1,1,2-trifenil-etanol a ser o mais preferido. A reação é mantida durante 15 a 90 minutos com 30 minutos a ser preferida. Um composto de fórmula XVIII onde R^1 é ciano é adicionado e a reação é mantida durante 2 a 6 horas com 4 horas a ser preferida. A reação é extinta e sujeita a técnicas de extração padrão para produzir um composto enantiomérico de fórmula XIXb onde Pg é um grupo de proteção de hidroxilo tal como *terc*-butildimetilsililo e R^{10} é um precursor adequado para o grupo Z tal como ciano.

ESQUEMA DE REAÇÃO J



Os compostos da presente invenção podem ser administrados isolados ou na forma de uma composição farmacêutica, isto é, combinados com agentes de suporte ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinadas pela solubilidade e propriedades

químicas do composto selecionado, a via de administração escolhida e prática farmacêutica padrão. Os compostos da presente invenção, ainda que eles próprios eficazes, podem ser formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, para propósitos de estabilidade, conveniência de cristalização, solubilidade aumentada e semelhantes.

Na prática, os compostos de fórmula I são usualmente administrados na forma de composições farmacêuticas, isto é, em mistura com agentes de suporte ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinadas pelas propriedades químicas do composto de fórmula I selecionado, da via de administração escolhida, e da prática farmacêutica padrão.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula I e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por uma variedade de caminhos. Na efetivação do tratamento de um paciente afligido com desordens descritas acima, um composto de fórmula I pode ser administrado de qualquer forma ou modo que faça o composto biodisponível numa quantidade eficaz, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser administrados oralmente, por inalação, subcutaneamente,

intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente, intranasalmente, retalmente, ocularmente, topicamente, sublingualmente, bucalmente e semelhantes. A administração oral é geralmente preferida para tratamento das desordens neurológicas e psiquiátricas aqui descritas.

Um perito na técnica de preparação de formulações pode prontamente selecionar a forma e modo de administração apropriados dependendo das características particulares do composto selecionado, da desordem ou condição a ser tratada, da fase da desordem ou condição, e outras circunstâncias relevantes. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edição, Mack Publishing Co. (1990)).

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas duma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. O agente de suporte ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que possa servir como um veículo ou meio para o ingrediente ativo. Os agentes de suporte ou excipientes adequados são bem conhecidas na técnica. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, inalação, parenteral ou tópico e pode ser administrada ao paciente na forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, suspensões ou semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou cápsulas ou sujeitos a compressão fazendo

comprimidos. Para o propósito de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias, gomas de mascar e semelhantes. Estas preparações deverão conter pelo menos 4% do composto da presente invenção, o ingrediente ativo, mas pode ser variado dependendo da forma particular e pode convenientemente ser entre 4% até cerca de 70% da massa da unidade. A quantidade do composto presente em composições é tal que uma dosagem adequada será obtida. Uma pessoa perita na técnica pode determinar as composições e preparações preferidas de acordo com a presente invenção.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes pode também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: ligantes tais como microcristalina celulose, goma tragacanta ou gelatina; excipientes tais como amido ou lactose, agentes de desintegração tais como ácido algínico, Primogel, amido de milho e semelhantes; lubrificantes tais como estearato de magnésio ou Sterotex; deslizantes tais como dióxido de silício coloidal; e agentes adoçantes tais como sacarose ou sacarina podem ser adicionados ou um agente de aromatização tal como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aromatizante de laranja. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, em adição a materiais do tipo acima, um agente de suporte líquido tal como polietilenoglicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitárias podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de

dosagem, por exemplo, como revestimentos. Por conseguinte, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, goma-laca ou outros agentes de revestimento. Um xarope pode conter, em adição aos presentes compostos, sacarose como agente adoçante e certos conservantes, tintas e corantes e aromas. Os materiais usados na preparação destas várias composições deverão ser farmacêuticamente puros e não-tóxicos nas quantidades usadas.

Para o propósito de administração terapêutica parentérica, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou suspensão. Estas preparações tipicamente contêm pelo menos 0,1% dum composto da invenção, mas pode ser variado para ser entre 0,1 e cerca de 90% da sua massa. A quantidade do composto de fórmula I presente em tais composições é tal que uma dosagem adequada será obtida. As soluções ou suspensões podem também incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéreis tais como água para injeção, solução salina, óleos fixados, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metilparabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para um ajustamento de tonicidade tal como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou plástico. As composições e preparações preferidas são capazes de ser determinadas por um perito na

técnica.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados topicamente, e quando assim feito o agente de suporte pode adequadamente compreender uma solução, pomada ou base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, polietilenoglicóis, cera de abelhas, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool, e emulsionantes e estabilizantes. As formulações tópicas podem conter uma concentração da fórmula I ou seu sal farmacêutico desde cerca de 0,1 até cerca de 10% m/v (massa por unidade de volume).

Os compostos de fórmula I são potenciadores da função de recetor de glutamato metabotrópico (mGlu), em particular eles são potenciadores de recetores mGlu2. Isto é os compostos de fórmula I aumentam a resposta do recetor mGlu2 a glutamato ou agonista de glutamato, acentuando a função dos recetores. O comportamento dos potenciadores de fórmula I em recetores mGlu2 é mostrado no Exemplo A que é adequado para identificar potenciadores úteis para a realização da presente invenção. Por conseguinte, os potenciadores da presente invenção são esperados serem úteis no tratamento de várias desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato descritas para serem aqui tratadas e outras que podem ser tratadas por tais potenciadores conforme são apreciados pelos peritos na técnica.

EXEMPLO A**Potenciação do Aumento Induzido por Glutamato no Cálcio Intracelular com uma Linha Celular Expressando mGlu2**

Linhas celulares expressando recetores humanos mGlu2 são derivadas conforme previamente descrito (Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, *Mol. Pharmacol.*, **48** (1995) 648-657) e cultivadas em DMEM com soro bovino fetal dialisado 5%, glutamina 1 mM, piruvato de sódio 1 mM, Geneticina G418 50 µg/mL, e higromicina B 0,2 mg/mL. As culturas confluentes são movidas semanalmente. Estas células são referidas como células RGT (ou TGR de Transportador de Glutamato de Ratazana), e foram cotransfetadas com o transportador de glutamato/aspartato GLAST. A linha celular RGT expressando os recetores mGlu2 é estavelmente transfetada com a proteína G promíscua Galfal5 para mudar o caminho de sinalização para o recetor mGlu2 para um que possa ser facilmente medido através da libertação de cálcio intracelular. Por conseguinte, os níveis de cálcio intracelular são monitorizados antes e após a adição de fármacos num Leitor de Placa de Imagens Fluorométricas (isto é FLIPR, Molecular Devices). O seguinte tampão é usado completamente como tampão de ensaio: KCl 10 mM, NaCl 138 mM, CaCl₂ 5 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 4 mM, glucose 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4. As células que foram postas em placas 48 horas antes a uma densidade de 30-40 000 células por cavidade numa placa de 96 cavidades são carregadas com um corante sensível a cálcio durante 90 minutos a 25 °C. Fluo-3 (2 mM em DMSO, Molecular Probes) é misturado com um

volume igual de ácido plurônico 10% em DMSO, e diluído até 8 μ M no tampão descrito acima contendo soro bovino fetal 10% para fazer o tampão de carga. A seguir ao carregamento das células, o tampão de carga é removido e trocado com tampão de ensaio antes da adição do fármaco e monitorização no FLIPR. O sinal resultante da adição de compostos de fórmula (I) e concentrações submáximas dum agonista do sítio de glutamato (e. g. glutamato 1 μ M) é determinado tomando a diferença da altura do pico de fluorescência máxima menos a fluorescência de fundo em cada cavidade e expressando os resultados como uma percentagem do sinal visto com uma resposta de glutamato máxima (glutamato 30 μ M, tipicamente cerca de 30-50 000 Unidades Fluorescentes Relativas). O ajustamento da curva dos mínimos quadrados com uma equação de quatro parâmetros é em seguida aplicado à curva dose - resposta em % resultante para determinar os valores CE_{50} resultantes.

Os compostos de fórmula I exemplificados afetam tipicamente a potenciação de recetores mGlu2 com valores CE_{50} inferiores a 12,5 μ M. Mais especificamente, os Exemplos 47, 65, 81, 82, 83 e 84 afetam a potenciação de recetores mGlu2 com valores CE_{50} inferiores a 100 nM.

Os compostos de fórmula I são moduladores de função do recetor de leucotrieno, em particular eles são antagonistas de recetores de leucotrieno. Isto é os compostos de fórmula I antagonizam o recetor de cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4). O comportamento do antagonismo do

recetor de cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4) por compostos de fórmula I é mostrado no Exemplo B o qual é adequado para identificar antagonistas úteis para a realização da presente invenção. Por conseguinte, os antagonistas de leucotrieno da presente invenção são úteis no tratamento de várias desordens inflamatórias e alérgicas mediadas por leucotrienos e descritas para serem aqui tratadas e outras desordens que podem ser tratadas por tais antagonistas como é evidente para os peritos na técnica.

EXEMPLO B

Antagonismo de Aumento Induzido por Cisteinil-Leucotrieno D4 (LTD4) – no Cálcio Intracelular no interior duma Linha Celular Expressando o Receptor Cisteinil-Leucotrieno 1 (CysLT1)

Linhas celulares expressando o recetor humano CysLT1 [AV12-664 (ATCC-9595)] são derivadas e mantidas em meio de cultura: DMEM com soro bovino fetal dialisado 5%, glutamina 1 mM e piruvato de sódio 1 mM. As culturas confluentes são movidas semanalmente. Os níveis de cálcio intracelular são monitorizados nas células expressando CysLT1 com a adição de LTD4, com ou sem exposição prévia aos compostos a serem testados como antagonistas com um Leitor de Placa de Imagens Fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices). O seguinte tampão é usado completamente como tampão de ensaio: solução salina tamponizada de Hank sem vermelho de fenol (GIBCO), com HEPES 10 mM pH 7,4. As células que foram postas em placas 48 horas antes a uma

densidade de 20-25 000 células por cavidade numa placa de 96 cavidades são carregadas com um corante sensível a cálcio durante 90 minutos a 25 °C. Fluo-3 (2 mM em DMSO, Molecular Probes) é misturado com um volume igual de ácido plurónico 10% em DMSO, e diluído até 8 µM no tampão descrito acima contendo soro bovino fetal 10% para fazer o tampão de carga. A seguir ao carregamento das células, o tampão de carga é removido e trocado com tampão de ensaio antes da adição do fármaco e monitorização no FLIPR durante vários minutos. O sinal resultante da adição de LTD4 6 nM (proporciona aproximadamente 90% do sinal máximo com LTD4 25 nM) é determinado tomando a diferença da altura do pico de fluorescência máxima menos a fluorescência de fundo em cada cavidade e expressando os resultados como uma percentagem do sinal visto sem pré-tratamento do ou dos compostos de teste. O ajustamento da curva dos mínimos quadrados com uma equação de quatro parâmetros é aplicado à curva dose-% de inibição para determinar os valores CE_{50} resultantes.

Os compostos de fórmula I exemplificados afetam tipicamente o antagonismo de recetores CysLT1 com valores CI_{50} inferiores a 12,5 µM. Mais especificamente, os Exemplos 47, 60, 65, 81, 82, 83 e 84 afetam o antagonismo dos recetores CysLT1 com valores CI_{50} inferiores a 750 nM.

Numa forma de realização da presente invenção proporciona-se um potenciador de recetores de glutamato metabotrópico 2 para uso no tratamento de desordens

neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato.

Especificamente, a presente invenção proporciona um potenciador de recetores mGlu2 e/ou antagonista do recetor CysLT1 para uso no tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato.

Numa outra forma de realização preferida a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de enxaqueca.

Numa outra forma de realização preferida a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de ansiedade.

As desordens de ansiedade particularmente preferidas são transtorno da ansiedade generalizada, transtorno do pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo.

Numa outra forma de realização preferida a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de esquizofrenia.

Numa ainda outra forma de realização preferida a presente invenção proporciona um composto de fórmula I para uso no tratamento de epilepsia.

Porque os compostos de fórmula I aumentam a função fisiológica normal dos recetores mGlu, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento duma variedade de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato, incluindo: desordens neurológicas e psiquiátricas agudas tais como défices cerebrais subsequentes a cirurgia e enxerto de bypass cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, lesão da medula espinal, traumatismo craniano, hipoxia perinatal, paragem cardíaca, lesão neuronal hipoglicémica, demência (incluindo demência induzida por SIDA), doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, lesão ocular, retinopatia, desordens cognitivas, doença de Parkinson induzida por fármaco e idiopática, espasmos musculares e desordens associadas com espasticidade muscular (incluindo tremores), acessos, epilepsia, convulsões, enxaqueca (incluindo dor de cabeça de enxaqueca), incontinência urinária, tolerância a substância, desabituuação de substância (incluindo, substâncias tais como opiatos, nicotina, produtos do tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicose, esquizofrenia, ansiedade (incluindo transtorno da ansiedade generalizada, transtorno do pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo), transtornos do humor (incluindo depressão, mania, perturbações bipolares), neuralgia trigeminal, perda da audição, acufeno, degeneração macular do olho, vômitos, edema cerebral, dor (incluindo estados de dor agudos e crónicos, dor severa, dor intratável, dor neuropática e dor pós-traumática), discinesia tardia, perturbações do sono

(incluindo narcolepsia), perturbação por défice de atenção/hiperatividade e perturbação do comportamento.

No presente, a quarta edição de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR™), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994, proporciona uma ferramenta de diagnóstico para a identificação de muitas das desordens aqui descritas. O perito na técnica reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativas para desordens neurológicas e psiquiátricas aqui descritas e que estes sistemas se desenvolvem com o progresso científico médico.

Os compostos de fórmula I potenciam a resposta do recetor mGlu, em particular a resposta do recetor mGlu2, a glutamato e agonistas de glutamato. Tais agonistas são facilmente reconhecidos e alguns estão disponíveis na técnica. D. D. Schoepp, D. E. Jane, J. A. Monn, *Neuropharmacology*, **38** (1999) 1431-1476.

Por conseguinte, numa forma de realização mais particular, é compreendido que a presente invenção se estende a um potenciador de mGlu2, em particular um composto de fórmula I, para uso em combinação com uma quantidade potenciada de um agonista do recetor mGlu na potenciação da ação dum agonista do recetor de glutamato nos recetores mGlu do Grupo II. Uma tal combinação pode ser vantajosa visto que pode aumentar a atividade e selectividade do agonista de mGlu.

Conforme aqui usado, o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero que é afligido com uma ou mais desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato. É compreendido que porquinhos da índia, cães, gatos, ratas, ratos, cavalos, vacas, ovelhas e humanos, particularmente humanos, são exemplos de animais dentro do âmbito e alcance do significado do termo. É também compreendido que esta invenção diz especificamente respeito à potenciação de recetores de glutamato metabotrópico de mamífero.

É também reconhecido que um perito na técnica pode afetar as desordens neurológicas e psiquiátricas pelo tratamento de um paciente presentemente afligido com as desordens ou por tratamento profilático dum paciente afligido com as desordens com uma quantidade eficaz do composto de fórmula I. Por conseguinte, os termos "tratamento" e "tratando" são pretendidos para referência a todos os processos em que pode haver um retardamento, interrupção, paragem, controlo ou paragem da progressão das desordens neurológicas e psiquiátricas aqui descritas, mas não indicam necessariamente uma total eliminação de todos os sintomas de desordem, e são pretendidos para incluírem o tratamento profilático de tais desordens neurológicas e psiquiátricas.

Conforme aqui usado, o termo "quantidade eficaz" dum composto de fórmula I refere-se a uma quantidade, isto

é, a dosagem que é eficaz no tratamento das desordens neurológicas e psiquiátricas aqui descritas.

O médico que faz o diagnóstico, como perito na técnica, pode prontamente determinar uma quantidade eficaz pelo uso de técnicas convencionais e pela observação de resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação de uma quantidade eficaz, a dose dum composto de fórmula I, numerosos factores são considerados pelo médico que faz o diagnóstico, incluindo, mas sem constituir limitação: o composto de fórmula I a ser administrado; a coadministração de um agonista de mGlu, se usado; a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade e saúde geral; as desordens específicas envolvidas; o grau de envolvimento ou a severidade da desordem; a resposta paciente individual; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dose selecionado; o uso de outra medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

Uma quantidade eficaz dum composto de fórmula I é esperada variar desde cerca de 0,01 miligramas por quilograma de massa corporal por dia (mg/kg/dia) até cerca de 100 mg/kg/dia. As quantidades preferidas podem ser determinadas por um perito na técnica.

Conforme aqui usado, o termo "quantidade potenciada" refere-se a uma quantidade de um agonista de mGlu, que é, a dosagem de agonista que é eficaz no tratamento das

desordens neurológicas e psiquiátricas aqui descritas quando administrados em combinação com uma quantidade eficaz dum composto de fórmula I. A quantidade potenciada é esperado ser inferior à quantidade que é requerida para produzir o mesmo efeito quando o agonista de mGlu é administrado sem uma quantidade eficaz dum composto de fórmula I.

O médico que faz o diagnóstico, como perito na técnica, pode prontamente determinar uma quantidade potenciada pelo uso de técnicas convencionais e pela observação de resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação duma quantidade potenciada, a dose de um agonista de mGlu a ser administrada em combinação com um composto de fórmula I, numerosos fatores são considerados pelo médico que faz o diagnóstico, incluindo, mas sem constituir limitação: o agonista de mGlu selecionado a ser administrado, incluindo a sua potência e seletividade; o composto de fórmula I a ser coadministrado; a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade e saúde geral; a desordem específica envolvida; o grau de envolvimento da severidade da desordem; a resposta do paciente individual; os modos de administração; as características de biodisponibilidade das preparações administradas; os regimes de dose selecionados; o uso de outra medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

A quantidade potenciada de um agonista de mGlu a ser administrada em combinação com uma quantidade eficaz

dum composto de fórmula I é esperada variar desde cerca de 0,1 miligrama por quilograma de massa corporal por dia (mg/kg/dia) até cerca de 100 mg/kg/dia e é esperada ser menos do que a quantidade que é requerida para produzir o mesmo efeito quando administrada sem uma quantidade eficaz dum composto de fórmula I. As quantidades preferidas de um agonista de mGlu coadministrado são capazes de serem determinadas por um perito na técnica.

Das desordens neurológicas e psiquiátricas associadas com disfunção de glutamato que são tratadas de acordo com a presente invenção, o tratamento de enxaqueca, ansiedade, esquizofrenia e epilepsia são particularmente preferidas. Os transtornos de ansiedade particularmente preferidos são transtorno da ansiedade generalizada, transtorno do pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo.

Por conseguinte, numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um método de tratamento de enxaqueca, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade duma quantidade eficaz dum composto de fórmula I ou uma sua composição farmacêutica.

Numa das fontes disponíveis de ferramentas de diagnóstico, *Dorland's Medical Dictionary* (23^a Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Filadélfia, PA), a enxaqueca é definida como um sintoma complexo de dores de cabeça periódicas, usualmente temporal e unilateral, muitas vezes com irritabilidade, náusea, vômitos, obstipação ou diar-

reia, e fotofobia. Conforme aqui usado o termo "enxaqueca" inclui estas dores de cabeça periódicas, não só temporais mas também unilaterais, as associadas irritabilidade, náusea, vômitos, obstipação ou diarreia, fotofobia, e outros sintomas associados. O perito na técnica reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativos para as desordens neurológicas e psiquiátricas, incluindo enxaqueca, e que estes sistemas evoluem com o progresso científico médico.

Numa outra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I ou uma sua composição farmacêutica para uso no tratamento de ansiedade.

No presente, a quarta edição de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR™), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994, proporciona uma ferramenta de diagnóstico incluindo ansiedade e desordens relacionadas. Estas incluem: transtorno do pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem história de transtorno do pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, perturbação de stresse pós-traumático, perturbação de stresse aguda, transtorno da ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral, transtorno de ansiedade induzida por substância e transtorno de ansiedade não especificada de maneira diferente. Conforme aqui usado, o termo "ansiedade" inclui o tratamento daqueles transtor-

nos de ansiedade e desordens relacionadas conforme descrito no DSM-IV. O perito na técnica reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativos para desordens neurológicas e psiquiátricas, e em particular ansiedade, e que estes sistemas se desenvolvem com o progresso científico médico. Por conseguinte, o termo "ansiedade" é pretendido para incluir desordens como as que são descritas noutras fontes de diagnóstico.

Numerosos modelos de animal de laboratório pré-clínicos para enxaqueca e ansiedade foram descritos. Um modelo de enxaqueca comumente usado é o modelo de extravasação dural que foi descrito por Phebus *et al.*, *Life Sci.*, **61(21)** (1997) 2117-2126, o qual pode ser usado para avaliar os presentes compostos.

EXEMPLO C

Modelo Animal de Extravasação de Proteína do Plasma Dural (PPE)

Ratazanas Harlan Sprague-Dawley machos (250-350 g) são anestesiadas com pentobarbital sódico (65 mg/kg, i.p.) e colocadas numa armação estereotáxica (David Kopf Instruments) com a barra incisora regulada em -2,5 mm. A seguir a uma incisão no escalpo sagital da linha média, dois pares de orifícios bilaterais são furados através do crânio (3,2 mm posteriormente, 1,8 e 3,8 mm lateralmente, todas as coordenadas referidas à bregma). Pares de elétrodos de estimulação de aço inoxidável,

isolados exceto nas pontas (Rhodes Medical Systems, Inc.), são baixados através dos orifícios em ambos os hemisférios até uma profundidade de 9,2 mm.

A veia femoral é exposta e uma dose do composto de teste é injetada intravenosamente (i.v.) num volume de dosagem de 1 mL/kg. Aproximadamente 8 minutos pós-injeção i.v., uma dose de 20 mg/kg de fluoresceína isotiocianato-albumina de soro bovino (FITC-ASB) é também injetada intravenosamente. A FITC-ASB funciona como marcador para a extravasação de proteína. Exatamente 10 minutos pós-injeção do composto de teste, o esquerdo trigeminal gânglio é estimulado durante 5 minutos a uma intensidade de corrente de 1,0 mA (5 Hz, duração de 5 ms) com um Model S48 Grass Instrument Stimulator com unidade de isolamento foto-elétrico PSIU6 (Grass-Telefactor).

Alternativamente, as ratazanas em jejum durante a noite são doseadas oralmente com composto de teste via sondagem a um volume de 2 mL/kg. Aproximadamente 50 minutos mais tarde os animais são anestesiados e colocados na armação estereotáxica conforme descrito acima. Exatamente 58 minutos pós-dosagem p.o., os animais são doseados com FITC-ASB (20 mg/kg, i.v.). Exatamente uma hora pós-dosagem p.o., os animais são estimulados conforme descrito acima.

Cinco minutos a seguir à estimulação, os animais são mortos por dessangramento com 40 mL de salina. O topo do crânio é removido para facilitar a recolha das membranas

durais. As amostras de membrana são removidas de ambos os hemisférios, lavadas com água e espalhadas planarmente sobre lâminas microscópicas. Uma vez secos, os tecidos são cobertos com lamelas com solução glicerol 70%/água.

Um microscópio de fluorescência (Zeiss) equipado com um monocromador de retículos e um espectrofotômetro é usado para quantificar a quantidade de FITC-ASB em cada amostra. Um comprimento de onda de excitação de aproximadamente 490 nm é utilizado e a intensidade de emissão em 535 nm foi determinada. O microscópio é equipado com uma platina motorizada e também com interface com um computador pessoal. Isto facilita o movimento controlado pelo computador da platina com medições da fluorescência em 25 pontos (passos de 500 μ m) em cada amostra dural. A média e desvio padrão das medidas são determinados pelo computador.

A extravasação induzida pela estimulação elétrica do gânglio trigeminal é um efeito ipsilateral (i.e. ocorre apenas no lado da dura no qual o gânglio trigeminal foi estimulado). Isto permite o uso da outra metade (não estimulada) da dura como controlo. A razão da quantidade de extravasação na dura do lado estimulado pela quantidade de extravasação no lado não estimulado é calculada. Os animais de controlo doseados apenas com salina, produziram uma razão de aproximadamente 2,0. Pelo contrário, um composto que preveniu eficazmente a extravasação na dura do lado estimulado produziu uma razão de aproximadamente 1,0.

Os Exemplos 60, 65, 83 e 84 afetam a extravasação na dura com valores ID_{100} inferiores ou iguais a 0,1 mg/kg p.o.

O modelo de resposta de surpresa potenciada pelo medo tem sido extensivamente usado como um modelo de ansiedade e pode ser usado para avaliar os presentes compostos. Davis, *Psychopharmacol.*, **62** (1979) 1; Davis, *Behav. Neurosci.*, **100** (1986) 814; Davis, *Tr. Pharmacol. Sci.*, **13** (1992) 35.

EXEMPLO D

Paradigma da Surpresa Potenciada pelo Medo

Ratazanas Sprague-Dawley machos pesando 325-400 g são compradas em Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) e submeteram-se a um período de aclimatação duma semana antes da testagem. As ratazanas são individualmente alojadas com alimento e água *ad libitum* num alojamento para animal num ciclo claro/escuro de 12 horas com luzes acesas entre as 6:00 da manhã e as 6:00 da tarde. O composto de teste de fórmula I é preparado numa suspensão de etanol 5%, CMC 0,5%, Tween 80 0,5% e água 99%. O ácido 2S-2-amino-2-
-(1S,2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il)propiónico é preparado em água estéril. Às ratazanas de controlo é dado o veículo respectivo.

O paradigma da surpresa potenciada pelo medo é

conduzido ao longo de três dias consecutivos. Todos os três dias começam com um período de adaptação de 5 minutos antes do início do ensaio. No dia um (surpresa de linha de base) após o período de adaptação, o animal recebe 30 ensaios de ruído audível de 120 dB. A amplitude da surpresa média ($V_{\max}$) é usada para atribuir os animais a grupos com médias semelhantes antes de começar o condicionamento. O dia dois consiste do condicionamento dos animais. Cada animal recebe 0,5 mA de choque durante 500 ms precedido por uma apresentação de luz de 5 segundos que permanece acesa durante a duração do choque. Dez apresentações da luz e choque são administradas. O dia três é o ensaio de testagem onde a administração do fármaco ocorre antes da testagem. Vinte e quatro horas após o condicionamento, as sessões de testagem de surpresa são conduzidas. Três ensaios de surpresa acústica (120 dB), luz não emparelhada, são apresentados no começo da sessão. Isto é seguido por 20 ensaios aleatórios do ruído isolado e 20 ensaios aleatórios de ruído precedido por luz. Excluindo os primeiros 10 ensaios, as amplitudes da resposta de surpresa para cada tipo de ensaio vão fazer uma média para cada animal. Os dados são apresentados como a diferença entre luz + ruído e ruído isolado. As diferenças nas amplitudes da resposta de surpresa são analisadas por software de estatística JMP usando Anova com um fator (análise de variância, teste t). As diferenças de grupo são consideradas significativas em $p < 0,05$.

Numa outra forma de realização preferida a

presente invenção proporciona um composto de fórmula I ou uma sua composição farmacêutica para uso no tratamento de epilepsia.

No presente, existem vários tipos e subtipos de convulsões associadas com epilepsia, incluindo idiopáticas, sintomáticas e criptogénicas. Estas convulsões epiléticas podem ser focais (parciais) ou generalizadas. Elas também podem ser simples ou complexas. A epilepsia é descrita na técnica, tal como *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Jerome Engel, Jr. e Timothy A. Pedley. (Eds.), Lippincott-Raven, Filadélfia, 1997. No presente, a *International Classification of Diseases, Ninth Revision*, (ICD-9), proporciona uma ferramenta de diagnóstico incluindo epilepsia e distúrbios relacionados. Estes incluem: epilepsia não convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epilético de pequeno mal, estado epilético de grande mal, epilepsia parcial com enfraquecimento da consciência, epilepsia parcial sem enfraquecimento da consciência, espasmos infantis, epilepsia parcial contínua, outras formas de epilepsia, epilepsia não especificada, NOS. Conforme aqui usado o termo "epilepsia" inclui todos estes tipos e subtipos. O perito na técnica reconhecerá que existem nomenclaturas, nosologias e sistemas de classificação alternativos para desordens neurológicas e psiquiátricas, incluindo epilepsia, e que estes sistemas se desenvolvem com o progresso científico médico.

Vários modelos que induzem eletrochoque têm sido

extensivamente usados como modelo de distúrbios convulsivos.

EXEMPLO E

Convulsões induzidas por eletrochoque

A aplicação de estimulação elétrica por elétrodos corneais a ratos pode induzir de membro tônico. O bloqueio de convulsões no extensor tônico induzidas por eletrochoque é considerado preditivo para fármacos que bloqueiam a propagação da convulsão e pode ser eficaz na prevenção de várias convulsões em humanos, incluindo convulsões epiléticas.

Veículo ou uma dose dum fármaco de teste são administrados a grupos de 5 a 10 ratos cada. Trinta minutos mais tarde, é administrado eletrochoque (10 mA, duração de 0,2 s) por elétrodos transcorneais. O número de ratos exibindo convulsões no extensor tônico em cada grupo é registado. Os dados são registados como a percentagem de ratos que são protegidos das convulsões.

A presente invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos e preparações. Estes exemplos e preparações são apenas ilustrativos e não são pretendidos para, qualquer que seja a via, limitar a invenção.

A nomenclatura química usada nos exemplos e preparações é derivada de uma ou mais convenções padrão. O

perito na técnica reconhecerá o significado técnico quando os nomes são derivados de duas ou mais convenções.

Os termos usados nos exemplos e preparações têm os seus significados normais a menos que designado de outra maneira. Por exemplo, "°C" refere-se a graus Celsius; "N" refere-se a normal ou normalidade; "M" refere-se a molar ou molaridade; "mol" refere-se a mole ou moles; "mmol" refere-se a milimole ou milimoles; "mmol" refere-se a micromole ou micromoles; "kg" refere-se a quilograma ou quilogramas; "g" refere-se a grama ou gramas; "mg" refere-se a micrograma ou microgramas; "mg" refere-se a miligrama ou miligramas; "mL" refere-se a microlitro ou microlitros; "mL" refere-se mililitro ou mililitros; "L" refere-se a litro ou litros; "bp" ou "p.e." refere-se a ponto de ebulição; "mp" ou "p.f." refere-se a ponto de fusão; "água salgada" refere-se a uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio; "h" refere-se a hora ou horas; "min" refere-se a minuto ou minutos; "MS" refere-se a espectrometria de massa; "NMR" refere-se a espectroscopia de ressonância magnética nuclear; "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético; "CH₂Cl₂" ou "DCM" refere-se a diclorometano; "DCE" refere-se a dicloroetano; "MeOH" refere-se a metanol; "NH₄OH" refere-se a uma solução aquosa concentrada de amoníaco; "HCl" refere-se a cloreto de hidrogénio; "MTBE" refere-se a éter metílico e *terc*-butílico; "DSC" refere-se a calorimetria diferencial de varrimento; "DMEM" refere-se a meio de Eagle modificado de Dulbecco. Os desvios químicos são dados em δ e os espectros de RMN (ou NMR) foram obtidos em CDCl₃, a menos que indicado doutra maneira.

PREPARAÇÃO 1**Síntese de 2-fluoro-3-metoxi-fenol**

Uma mistura de 2-fluoroanisole (1,8 mL, 15,85 mmol), pentametildietileno-triamina (3,6 mL, 17,45 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL) é agitada a -78 °C. Uma solução 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexanos (7 mL, 17,45 mmol) é adicionada gota a gota e a solução resultante é agitada a -78 °C por 2 h. borato de trimetilo (2 mL, 17,45 mmol) é adicionado e a reação é aquecida até à temperatura ambiente e agitada 1 h. Ácido acético (1,4 mL, 23,8 mmol) é adicionado seguido por uma solução aquosa 30% de peróxido de hidrogénio (1,8 mL, 17,45 mmol) e a mistura resultante é agitada rapidamente 18 h à temperatura ambiente. A mistura reacional é diluída com água e extraída com acetato de etilo (3 × 50 mL). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até cerca de 10 mL de volume. A mistura resultante é purificada via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 8:1 para dar o composto mencionado em título (1,65 g, 73%) na forma dum óleo incolor. MS ES 141 M-1.

PREPARAÇÃO 2**Síntese de 1-(3-fluoro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona**

Uma solução de 2-fluoro-3-metoxi-fenol (0,5 g, 3,53 mmol) e diclorometano é agitada a -78 °C. Uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (3,9 mL,

3,9 mmol) é adicionado lentamente e a mistura é agitada 10 min a frio, em seguida aquecida até 0 °C e agitada 1 h. A reação é extinta com gelo e agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto é extraído com acetato de etilo (2 × 50 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo resultante é combinado com trifluoreto de boro - eterato de dietilo (1,3 mL, 10,3 mmol) e ácido acético (0,2 mL, 3,28 mmol) e aquecido em refluxo 8 h. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etilo (3 × 50 mL). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até cerca de 10 mL de volume. A mistura resultante é diluída com hexanos (50 mL), arrefecida até 0 °C e filtrada para dar o composto mencionado em título (310 mg, 58%) na forma dum sólido acastanhado. MS ES 171 M+1.

PREPARAÇÃO 3

Síntese de 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona

Uma solução de 2,4,-di-hidroxiacetofenona (6 g, 39,4 mmol), hidróxido de sódio aquoso 1 M (41,4 mL, 41,4 mmol) e água (200 mL) é agitada à temperatura ambiente. Uma solução aquosa 1,6 M de hipoclorito de sódio (32 mL) é adicionado ao longo dum período de 1 h. A solução castanha escura resultante é agitada 18 h à temperatura ambiente. A mistura reacional é ajustada a um pH de 2-3 com ácido clorídrico aquoso concentrado. A suspensão resultante é filtrada e lavada com água (4 × 100 mL). O sólido

filtrado foi seco sob vácuo a 45 °C durante 2,5 dias para dar o composto mencionado em título (4,8 g, 65%) na forma dum sólido castanho. LCMS 1 187 M+.

PREPARAÇÃO 4

Síntese de 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-propan-1-ona

O composto mencionado em título foi preparado de uma maneira semelhante a 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (Preparação 3) empregando 2,4-di-hidroxipropiofenona para dar 4,5 g, 37% na forma dum sólido esbranquiçado. LCMS 1 201 M+.

PREPARAÇÃO 5

Síntese de (4-bromo-benziloxi)-tri-isopropil-silano

Agitar uma solução de álcool 4-bromobenzílico (50 g, 267,3 mmol), DBU (48 mL, 320,8 mmol) e diclorometano (600 mL) num banho de gelo/água. Adicionar cloreto de tri-isopropilsililo (63 mL, 294 mmol) ao longo de 10 min via um funil de adição e agitar a mistura reacional durante 20 horas à temperatura ambiente. Lavar a mistura com água (2 × 600 mL), secar sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos:acetato de etilo 9:1 para dar o composto mencionado em título (91,5 g, 99%) na forma dum óleo incolor. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 4,81 (s, 1,11-1,24 (m, 21H).

PREPARAÇÃO 6**Síntese de (3-bromo-benziloxi)-tri-isopropil-silano**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 5 empregando álcool 3-bromobenzílico para dar um óleo incolor, 100%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 0,99-1,27 (m, 21H).

PREPARAÇÃO 7**Síntese de 3-[hidroxi-(4-tri-isopropilsilaniloximetil)-
-fenil)-metil]-benzonitrilo**

Agitar uma solução de (4-bromo-benziloxi)-tri-isopropil-silano (72 g, 209,7 mmol) e tetra-hidrofurano (500 mL) a -78°C . Adicionar uma solução 1,6 M de *n*-butil-lítio em hexanos (143 mL) ao longo de 10 min. Depois da adição, deixar a mistura reacional alcançar -20°C e agitar durante 5 minutos. Arrefecer a mistura reacional até -78°C . Num outro balão, agitar uma solução de 3-ciano-benzaldeído (25 g, 190,6 mmol) e tetra-hidrofurano (250 mL) a -78°C . Adicionar a solução de anião lítio à solução de aldeído via cânula grande a uma velocidade tal que a temperatura interna do aldeído não suba acima de -50°C . Depois da adição estar completa, agitar a mistura reacional 18 horas à temperatura ambiente. Diluir a mistura reacional com cloreto de amônio aquoso saturado (500 mL) e acetato de etilo (200 mL). Separar as camadas, e extrair a camada aquosa com acetato de etilo (3×100 mL). Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de magnésio anidro,

filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre gel de sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 9:1 para produzir o composto mencionado em título (56,1 g, 75%) na forma dum óleo incolor. LCMS (m/z) 396 M+1.

PREPARAÇÃO 8

Síntese de 3-[(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo

Agitar uma solução de 3-[hidroxi-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (12 g, 30,3 mmol), 3,4-di-hidro-2H-pirano (3,6 mL, 39,4 mmol) e diclorometano (250 mL) à temperatura ambiente. Adicionar *p*-toluenossulfonato de piridínio (0,8 g, 3,03 mmol) e agitar a mistura resultante 18 horas à temperatura ambiente. Diluir a mistura reacional com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e separar as camadas. Extrair a camada aquosa e lavar com diclorometano (2 × 50 mL), combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 8:2 para produzir o composto mencionado em título (14,6 g, 100%) na forma dum óleo incolor. LCMS (m/z) 478 M-1.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito na Preparação 8.

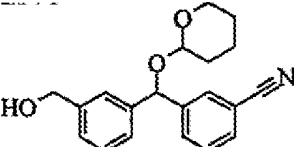
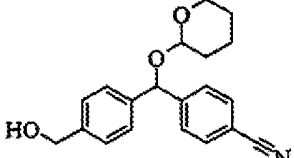
Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
9	3-[(Tetra-hidro-piran-2-iloxi)-(3-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo		H-NMR (CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26-7,48 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,29 (bs, 1H), 0,03-1,21 (m, 21H).
10	3-[(Tetra-hidro-piran-2-iloxi)-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo		H-NMR (DMSO-d ₆) δ 7,79-7,84 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 4H), 5,88 (d, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,59-4,60 (m, 1H), 4,64-3,74 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 1,40-1,89 (m, 6H), 0,96-0,23 (m, 21H).

PREPARAÇÃO 11

Síntese de 3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Adicionar uma solução 1 M em tetra-hidrofurano de fluoreto de tetrabutylamônio (37 mL, 37 mmol) a uma solução de 3-[(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (14,6 g, 30,4 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) e tetra-hidrofurano agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar a reação, diluir com água (200 mL) e extrair com acetato de etilo (2 × 100 mL). Combinar os extratos, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos:acetato de etilo 9:1 até hexanos:acetato de etilo 1:1 para produzir o composto mencionado em título (8,0 g, 82%), na forma de um óleo espesso incolor. LCMS (m/z) 323 M+1.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito na Preparação 11.

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
12	-[(3-Hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 322 M-1
13	-[(4-Hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 322 M-1

PREPARAÇÃO 14

Síntese de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Agitar uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona (1,75 g, 9 mmol), 3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (2,9 g, 9 mmol), tolueno (10 mL) e diclorometano (10 mL) a -20 °C. Adicionar 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4,5 g, 18 mmol) seguida por tributílfosfina (4,5 mL, 18 mmol) e deixar a solução amarela resultante em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Concentrar a mistura reacional espessa resultante e diluir com éter (50 mL). Arrefecer a pasta até 0 °C com agitação durante 30 minutos. Filtrar a mistura reacional, concentrar e purificar via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos:(hexanos:-diclorometano:acetato de etilo 5:4:1) 1:1 para dar o composto mencionado em título (3 g, 67%), na forma dum óleo espesso laranja. LCMS (m/z) 498 M-1.

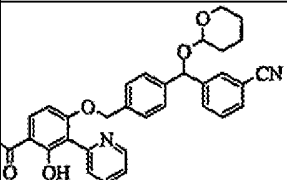
Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito na Preparação 14.

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
5	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-propil-fenilsulfanil-metil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS (m/z) 514 M-1.
6	-[[4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS (m/z) m-THP 400.
7	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-isopropil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 498 M-1.
8	-[[4-(4-Acetil-2-fluoro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 474 M-1.
9	-[[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 490 M-1.
10	-[[4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 504 M-1.
11	-[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 498 M-1.
12	-[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 470 M-1.
13	-[[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 484 M-1.
14	-[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 498 M-1.

(continuação)

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
5	-[[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		H-NMR (CDCl ₃) δ 13,20 (s, 1H), 7,30-7,70 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 6H).
6	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 498 M-1.
7	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1,43-1,85 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,39-7,59 (m, 5H), 7,73 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 13,77 (s, 1H).
8	-[[4-(4-Acetil-2-etil-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 484 (100).
9	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-tiofen-3-il-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 538 M-1.
10	-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-tiofen-2-il-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 538 M-1.
11	-[[4-(5-Acetil-4'-fluoro-2-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 550 M-1.

(continuação)

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
2	3-[[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		CMS 533 M-1.

PREPARAÇÃO 33**Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo.**

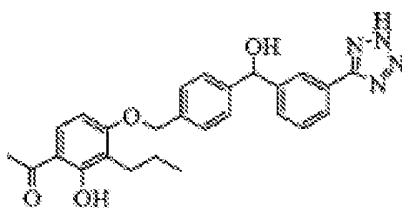
Agitar uma mistura de 3-[[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (13,4 g, 26,88 mmol), mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico (5,1 g, 26,88 mmol), metanol (100 mL), diclorometano (50 mL) e acetato de etilo (50 mL) à temperatura ambiente durante uma hora. Concentrar a mistura reacional, diluir com acetato de etilo (150 mL) e lavar com água (2 × 100 mL). Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Diluir o resíduo com hexanos:diclorometano 5:1 (50 mL), arrefecer até 0 °C e filtrar. Recolher uma segunda e terceira colheita para dar o composto mencionado em título (10,3 g, 93%), na forma dum sólido branco. LCMS 416 M+1.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito na Preparação 33.

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
34	3-{[4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 420 M-1
35	3-{[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 406 M-1.
36	3-{[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoxi-metil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 388 M+1.
37	3-{Hidroxi-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzonitrilo		LCMS 400 M-1.
38	3-{[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 414 M-1.
39	3-{[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 406 M-1.
40	4-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 416 M+1.
41	3-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS (m/e): 440 (M-1).

EXEMPLO 1

Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona



Trazer a um refluxo pesado, uma mistura de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (3,0 g, 6 mmol), brometo de zinco (II) (4,1 g, 18 mmol), azoteto de sódio (2,34 g, 36 mmol), água (20 mL) e álcool isopropílico (20 mL) durante 18 horas. Arrefecer e diluir a mistura reacional com água (100 mL) e ajustar o pH até 2 com ácido clorídrico 1 M. Extrair o produto com acetato de etilo (2 × 150 mL), combinar os extratos e lavar com água (100 mL), água salgada (100 mL), secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Agitar o resíduo em metanol (50 mL), e adicionar mono-hidrato do ácido p-toluenossulfônico (4 g, 21 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante uma hora. Concentrar a mistura e diluir com água (100 mL). Extrair o produto com acetato de etilo (2 × 100 mL). Lavar os extratos combinados com água (2 × 100 mL), água salgada (100 mL), secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo resultante via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos:acetato de etilo 1:1 até acetato de etilo:acetona 1:1 até acetona para dar o composto mencionado em título (2,6 g, 95%) na forma dum sólido acastanhado. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,39-7,55 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,57-2,60 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS (m/z) 457 M-1.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito no Exemplo 1.

Ex.Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
2	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benzilsulfanil]-3-propil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,83 (s, H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (m, H), 7,40 (s, 4H), 6,97 (d, H), 6,11 (d, 1H), 5,81 (d, H), 4,34 (s, 2H), 2,60 (m, H), 1,45 (m, 2H), 0,88 (m, H). LCMS (m/z) 473 M-1.
3	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-fenil]-etanossulfonil]-3-propil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,80 (s, H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, H), 7,88-7,89 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,68-2,75 (m, H), 1,40-1,50 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 3H). LCMS (m/z) 505 M-1.
4	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-3-etil-fenil]-propan-1-ona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,90 (s, H), 8,15 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 6,72 (d, H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (s, H), 5,21 (s, 2H), 3,04 (q, H), 0,88 (t, 3H). LCMS 443 M-1.
5	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-3-isopropil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,06 (s, H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, H), 7,78 (d, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 457 M-1.
6	-[3-Fluoro-2-hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,34 (s, H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (m, H), 7,69-7,75 (2H), 7,39-7,58 (m, 5H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,15-6,19 (m, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LCMS 433 M-1.
7	-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,14 (s, H), 7,75-7,95 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, H), 6,90 (d, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 5,80-5,82 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 449 M-1.

(continuação)

Ex.Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
8	-[2-Hidroxi-4-(3-hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-3-propil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,84 (s, H), 8,15 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,85 (s, H), 5,24 (s, 2H), 2,56-2,59 (m, 5H), 1,39-1,47 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). LCMS 457 M-1.
9	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-3-propil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,85 (s, H), 7,99 (d, 2H), 7,79 (d, H), 7,63 (d, 2H), 7,39-7,47 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,65 (m, 5H), 0,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, H). LCMS 459 M+1.
10	-[2-Hidroxi-4-(4-hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-3-trifluorometil-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, H), 5,33 (s, 2H), 5,83 (d, H), 6,13 (d, 1H), 6,91 (d, H), 7,35-7,59 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 13,77 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z 483 (M-1).
11	-[3-Etil-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-benziloxi]-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 1,02 (t, H), 2,56 (s, 3H), 2,58 (q, H), 5,22 (s, 2H), 5,82 (d, H), 6,12 (d, 1H), 6,71 (d, H), 7,39-7,47 (m, 4H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,87 (dt, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,82 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z 443 (M-1).
12	ácido 3-[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenilsulfanilmetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (acetona- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,41-7,43 (m, H), 7,25 (d, 2H), 6,99 (d, H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.

PREPARAÇÃO 42

**Síntese de éster de *S*-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilo)
do ácido dimetil-tiocarbâmico**

Agitar uma mistura de 1-(2,4-di-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona (2 g, 10,3 mmol), trietilamina (1,6 mL

11,3 mmol) e diclorometano (40 mL) à temperatura ambiente. Adicionar cloreto de dimetiltiocarbamoílo (1,27 g, 10,3 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Lavar a mistura com ácido clorídrico 1 M (25 mL), secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 7:3 para produzir éster O-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilo) do ácido dimetil-tiocarbâmico (1,2 g, 41%) na forma de um sólido amarelo claro. Agitar o sólido amarelo em tetradecano (10 mL) a 250 °C durante uma hora e purificar por cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 6:4 para dar o composto mencionado em título (1,08 g, 90%) na forma dum sólido branco. LCMS (m/z) 280 M-1.

PREPARAÇÃO 43

Síntese de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanona

Refluxar uma mistura agitada de éster S-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilo) do ácido dimetil-tiocarbâmico (1,08 g, 3,84 mmol), hidróxido de potássio (1,1 g, 19,2 mmol), etanol (25 mL) e água (10 mL) durante 2 horas. Arrefecer a reação num banho de gelo/água e ajustar o pH até 2 com ácido clorídrico aquoso 5 N. Extrair a mistura com acetato de etilo (3 x 50 mL). Combinar os extratos e lavar com água (50 mL) e água salgada (50 mL) e secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar para produzir o composto mencionado em título (0,76 g, 94%) na

forma de um óleo castanho o qual solidifica em repouso. LCMS (m/z) 211 M-1.

PREPARAÇÃO 44

Síntese de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-benzenossulfonilmetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Agitar uma mistura de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (140 mg, 0,271 mmol) e diclorometano (5 mL) à temperatura ambiente. Adicionar ácido 3-cloroperoxibenzóico (50-55% puro) (100 mg, 0,29 mmol) e agitar a reação durante 10 minutos. Adicionar uma porção adicional de ácido 3-cloroperoxibenzóico (50-55% puro) (280 mg, 0,81 mmol) e agitar a reação durante uma hora adicional à temperatura ambiente. Diluir a reação com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e água (50 mL). Extrair o produto com diclorometano (2 x 50 mL). Lavar os extratos combinados com água (50 mL), água salgada (50 mL) e secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Purificar o produto via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até acetato de etilo:hexanos 3:1 para dar o composto mencionado em título (147 mg, 99%) na forma dum sólido branco. LCMS (m/z) 546 M-1.

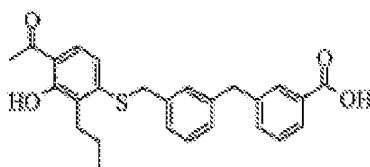
PREPARAÇÃO 45

Síntese de éster de metilo do ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-benzil]-benzóico

Agitar uma mistura de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanona (132 mg, 0,63 mmol), éster de metilo do ácido 3-(3-iodometil-benzil)-benzóico (230 mg, 0,63 mmol) e carbonato de cézio (410 mg, 1,26 mmol) em 2-butanona (6 mL) à temperatura ambiente sob argon durante 20 horas. Verter a mistura em água (60 mL) e extrair com acetato de etilo (2 x 30 mL). Combinar os extratos orgânicos e lavar com água, água salgada, em seguida secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Purificar o produto cru via cromatografia sobre sílica eluindo com acetato de etilo:hexanos 1:4 para dar o composto mencionado em título (240 mg, 85%). MS (m/z) 447 (M-H).

EXEMPLO 13

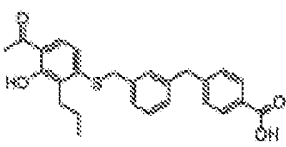
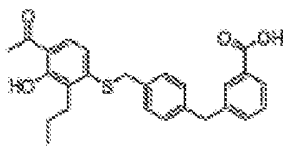
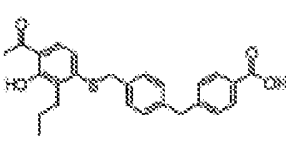
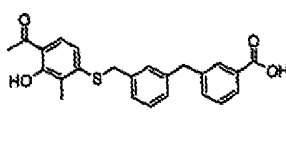
Síntese de ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-benzil]-benzóico



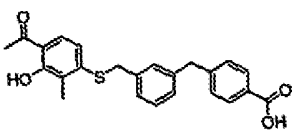
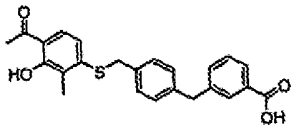
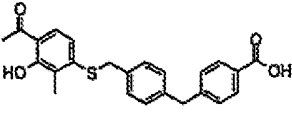
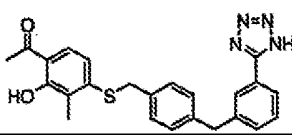
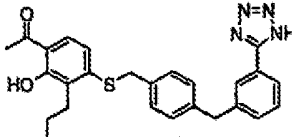
Dissolver éster de metilo do ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-benzil]-benzóico (238 mg, 0,53 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) e metanol (4 mL). Adicionar mono-hidrato de hidróxido de lítio (89 mg, 2,1 mmol) e água (1,5 mL), em seguida agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Arrefecer a 0 °C e ajustar até pH 3 com ácido clorídrico 1 N. Diluir com água (35 mL) e extrair com acetato de etilo (2 x 20 mL). Combinar os extratos orgânicos, secar sobre sulfato de

sódio, filtrar e concentrar até um sólido. Purificar o produto cru via HPLC de inversão de fases usando um gradiente de (água/TFA 0,1%):acetonitrilo 90:10 a 20:80 como eluente para dar o composto mencionado em título (196 mg, 85%). MS (m/z) 433 (M-H). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,43 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito no Exemplo 13.

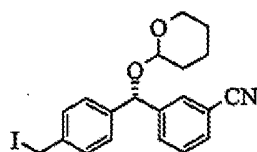
Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
14	Ácido 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,44 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
15	Ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,80-7,7,76 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
16	Ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,75 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,62-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
17	Ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,9 (s, 1H), 12,8 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 405 (M-H).

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
18	Ácido 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,81 (s, 2H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
19	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
20	Ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanil-metil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
21	1-(2-Hidroxi-3-metil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzil]-benzilsulfanil}-fenil)-etanona		H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 429 (M-H).
22	1-(2-Hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzil]-benzilsulfanil}-fenil)-etanona		H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,89 (t, 3H). MS (m/z) 457 (M-H).

PREPARAÇÃO 46

Síntese de (S)-3-[(4-Iodometil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo



Adicionar sequencialmente uma solução de (*S*)-3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (2,0 g, 6,18 mmol) diclorometano (20 mL) e uma solução de iodo (1,72 g, 6,80 mmol) em diclorometano (30 mL) a uma solução arrefecida (0 °C) de trifenilfosfina (1,78 g, 6,80 mmol) e imidazole (635 mg, 9,33 mmol) em diclorometano (20 mL). Deixar arrefecer até à temperatura ambiente, em seguida agitar durante 1,5 horas. Verter a mistura numa solução fria (0 °C) de tiosulfato de sódio (3,63 g, 23 mmol) numa mistura de gelo/água (250 g) e agitar durante 30 minutos. Extrair a camada aquosa com diclorometano (30 mL). Combinar os extratos orgânicos e lavar com água, secar com sódio sulfato, filtrar e concentrar. Purificar o produto cru via cromatografia sobre sílica eluindo com acetato de etilo:hexanos 15:85 para dar o composto mencionado em título (2,19 g, 82%). MS (m/z). Ião progenitor não observado.

PREPARAÇÃO 47

Síntese de (*S*)-3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Agitar uma mistura de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanona (250 mg, 1,18 mmol), (*S*)-3-[(4-iodometil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzo-

nitrilo (515 mg, 1,18 mmol) e carbonato de césio (769 mg, 2,36 mmol) em 2-butanona (10 mL) à temperatura ambiente sob árgon durante 24 horas. Verter a mistura em água (85 mL) e extrair com acetato de etilo (3 × 25 mL). Combinar os extratos orgânicos e lavar com água, água salgada, em seguida secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Purificar o produto cru via cromatografia sobre sílica eluindo com acetato de etilo:hexanos 1:4 para dar o composto mencionado em título (325 mg, 53%). MS (m/z) 514 (M-H).

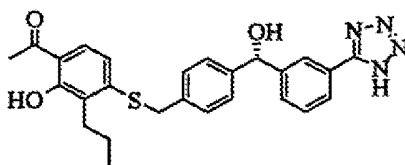
PREPARAÇÃO 48

Síntese de (S)-3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzonitrilo

Adicionar mono-hidrato do ácido p-toluenossulfônico (78 mg, 0,41 mmol) a uma solução de (S)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (177 mg, 0,34 mmol) em metanol (5 mL) à temperatura ambiente. Agitar a mistura durante 1,5 horas, concentrar e dissolver o resíduo em acetato de etilo (25 mL) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (35 mL). Lavar a camada orgânica com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar. Purificar o produto cru via cromatografia sobre sílica eluindo com acetato de etilo:hexanos 1:2 para dar o composto mencionado em título (122 mg, 84%). MS (m/z) 430 (M-H).

EXEMPLO 23

Síntese de (S)-1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benzilsulfanil)-3-propil-fenil]-etanona



Adicionar azoteto de sódio (66 mg, 0,25 mmol) e brometo de zinco (131 mg, 0,50 mmol) a uma solução de (S)-3-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (110 mg, 0,25 mmol) em *N*-metilpirrolidinona (2,0 mL). Aquecer a mistura a 140 °C durante 12 horas, em seguida arrefecer até à temperatura ambiente e agitar durante 18 horas. Verter a mistura em água (25 mL) e agitar a suspensão de sólido durante 20 minutos. Filtrar e lavar o sólido filtrado com água. Dissolver o sólido numa mistura de HCl 1 N (25 mL) e acetato de etilo (20 mL). Extrair a camada aquosa com acetato de etilo (25 mL), combinar os extratos orgânicos, em seguida lavar com água, água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar. Purificar o produto cru via HPLC de inversão de fases usando um gradiente de 90:10 até 20:80 (água/TFA 0,1%):acetonitrilo como eluente para dar o composto mencionado em título (37 mg, 31%). MS (*m/z*) 473 (*M*-H), ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 49**Síntese de 1-(2-Hidroxi-3-metil-4-nitro-fenil)-etanona**

A uma solução de 2-metil-3-nitrofenol (2,0 g, 13 mmol) em nitrobenzeno (16 mL) à temperatura ambiente sob gás Ar é adicionado AlCl_3 (3,9 g, 29 mmol). A mistura avermelhada é aquecido até 50 °C. À mistura avermelhada é adicionado gota a gota via funil de adição uma solução de cloreto de acetilo (1,2 mL, 17 mmol) em nitrobenzeno (10 mL). A reação é aquecido até 120 °C. Após 2 h a 120 °C, a mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e extinta lentamente numa mistura de HCl 1 N/gelo. A mistura resultante é agitada durante 30 min e extraída com EtOAc (3×). As camadas orgânicas são combinadas e concentradas. Água é usada para azeotropar e separar o nitrobenzeno. O resíduo resultante é purificado por cromatografia em coluna "flash" usando EtOAc 20%/hexano. É obtido o composto mencionado em título na forma de óleo avermelhado (1,2 g). O composto mencionado em título é 60% puro por LC-MS. O composto é usado como está no Passo seguinte. LC-MS (m/e): 194 (M-1).

PREPARAÇÃO 50**Síntese de 1-(4-Amino-2-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona**

A uma solução de 1-(2-hidroxi-3-metil-4-nitro-fenil)-etanona (720 mg, 3,7 mmol) em EtOH (30 mL) são consecutivamente adicionados pó de Fe (4 g, 74 mmol), água (7,2 mL), e HCl conc. (145 μL). A mistura reacional é

aquecido a 95 °C durante 4 h. O ferro é filtrado através de Celite e o filtrado vertido lentamente em NaHCO₃ aquoso saturado. Depois do borbulhamento acabar, a mistura é extraída com EtOAc (3×). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo é purificado por EtOAc 25%/hexano. É obtido o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (455 mg). LC-MS (m/e): 166 (M+1).

PREPARAÇÃO 51

Síntese de 1-(4-Amino-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona

A N1-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)acetamida (1,0 g, 4,3 mmol) em etanol absoluto (15 mL) é adicionado HCl 6 N (15 mL). A mistura reacional é refluxada durante 3 h. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e extinta em NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3×). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄ e concentrado. É obtido o composto mencionado em título (827 mg, 99%). LC-MS (m/e): 194 (M+1).

PREPARAÇÃO 52

Síntese de 3-[(4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

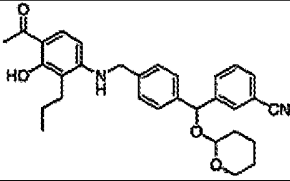
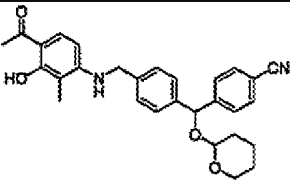
A uma solução de 1-(4-amino-2-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona (300 mg, 1,8 mmol) e 3-[(4-iodometil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

(865 mg, 2,0 mmol)) em DMF anidra (1,5 mL) sob gás Ar à temperatura ambiente é adicionado K_2CO_3 (303 mg, 2,2 mmol). A mistura reacional é aquecida a 50 °C durante a noite. A mistura reacional é extinta em água e extraída com EtOAc (3×). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" usando EtOAc 25%/hexano como eluente. É obtido o composto mencionado em título na forma duma espuma amarela (538 mg, 64%). LC-MS (m/e): 469 (M-1).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método da Preparação 52.

Ex.Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
53	Éster de metilo do ácido 3-{3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
54	Éster de metilo do ácido 4-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
55	Éster de metilo do ácido 4-{3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
56	Éster de metilo do ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
57	3-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 414 (M+1).
58	Éster de metilo do ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 432 (M+1).

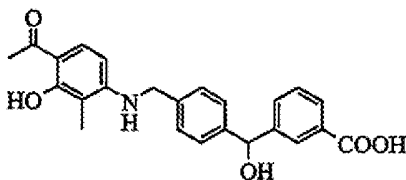
(continuação)

Ex.Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
59	3-[[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-fenil}-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 499 (M+1).
60	4-[[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 469 (M-1).

PREPARAÇÃO 61**Síntese de 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzonitrilo**

A 3-[[4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (538 mg, 1,1 mmol) em MeOH (5 mL) é adicionado HCl conc. (0,33 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura reacional é concentrada e o resíduo repartido entre NaHCO₃ aquoso saturado e EtOAc. A camada orgânica é separada e a aquosa extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna "flash" usando EtOAc 40%/hexano como eluente. É obtido o composto mencionado em título na forma duma espuma amarela (305 mg, 72%). LC-MS (m/e): 385 (M-1).

EXEMPLO 24**Síntese de Ácido 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzóico**



A 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzonitrilo (160 mg, 0,41 mmol) em EtOH/H₂O (6:1, 2,1 mL) num tubo de micro-ondas é adicionado KOH em pó (140 mg, 2,0 mmol). O tubo é vedado, colocado num reator de micro-ondas, e aquecido a 150 °C durante 30 min. A mistura reacional é acidificada até pH=7 e concentrada. O resíduo é purificado por HPLC de inversão de fases usando (H₂O/TFA 0,1%)/CH₃CN 90:10 até 20:80. É obtido o composto mencionado em título na forma de um sólido acastanhado (86 mg, 52%). LC-MS (m/e): 404 (M-1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,90 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,32-7,45 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,76 (1H, t), 6,00 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,38 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s).

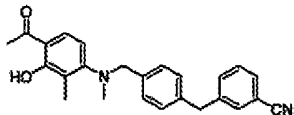
PREPARAÇÃO 62

Síntese de 3-[(4-{[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-fenil)-hidroxi-metil]-benzonitrilo

A 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzonitrilo (138 mg, 0,36 mmol) em acetonitrilo (14 mL) são adicionados solução aquosa 37% de formaldeído (140 µL) e NaCNB₃ (69 mg, 1,1 mmol). O pH da mistura é ajustado até aproximadamente 2 por adição gota a

gota de HCl 1 N ao longo de um período de 15 min. A reação ficou completa após 1,5 h, tempo durante o qual o pH da mistura reacional é monitorizado todos os 15 min usando papel de pH e mantido à volta de 2 por adição de HCl 1 N. A mistura reacional é extinta em H₂O e basificada com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3x), lavada com água salgada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. É obtido o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (135 mg, 94%). LC-MS (m/e): 399 (M-1).

O seguinte composto é preparado essencialmente pelo método da Preparação 62.

prep.N	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
63	3-(4-{{(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino}-metil}-benzil)-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 40 (M-1).

EXEMPLO 25

Síntese de ácido 3-[(4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil]-fenil)-hidroxi-metil]-benzóico

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para ácido 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzóico empregando 3-[(4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil]-fenil)-hidroxi-metil]-benzonitrilo. LC-MS (m/e): 420 (M+1). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,87 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, m), 7,37 (1H, dd), 7,29 (2H, d), 7,19 (2H,

d), 6,55 (1H, d), 5,71 (1H, s), 4,17 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,50 (s, 3H), 2,08 (3H, s).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método descritas no Exemplo 25.

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
26	Ácido 4-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M-1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,75 (1H, bs), 7,81 (2H, d), 7,43 (3H, m), 7,15-7,30 (4H, m), 6,77 (1H, m), 5,99 (1H, d), 5,68 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s).
27	Ácido 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-fenil}-hidroxi-metil)-benzóico		LC-MS (m/e): 432 (M-1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,89 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,34-7,43 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,87 (1H, t), 5,97 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t).
28	Ácido 3-(4-{[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-benzil)-benzóico		LC-MS (m/e): 404 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 12,87 (1H, s), 12,85 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,44 (1H, m), 7,37 (1H, dd), 7,16 (4H, s), 6,54 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,95 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,08 (3H, s).
29	1-(2-Hidroxi-3-metil-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benzilamino}-fenil)-etanona		LC-MS (m/e): 414 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,41 (2H, m), 7,19 (4H, m), 6,76 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,96 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s).

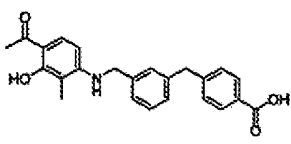
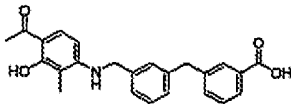
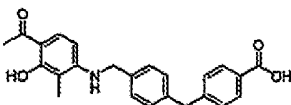
EXEMPLO 30

Síntese de Ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico

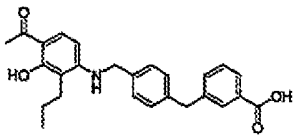
A éster de metilo do ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico

(356 mg, 0,88 mmol) em THF (14 mL) é adicionada uma solução de LiOH·H₂O (185 mg, 4,4 mmol) em H₂O (7 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é acidificada até pH=7 e concentrada. O resíduo é purificado por HPLC de inversão de fases usando (H₂O/TFA 0,1%)/CH₃CN 90:10 a 20:80. É obtido o composto mencionado em título na forma de um sólido acastanhado (158 mg, 46%). LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,16 (1H, s), 12,84 (1H, bs), 7,71 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,36 (1H, dd), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,05 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método descrito no Exemplo 30.

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
31	Ácido 4-{3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,17 (2H, m), 7,07 (2H, m), 6,74 (1H, t), 5,99 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s).
32	Ácido 3-{3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, bs), 7,72 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,35 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 7,17 (2H, m), 6,75 (1H, t), 6,00 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s).
33	Ácido 4-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s).

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
34	Ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-benzil}-benzóico		LC-MS (m/e): 418 (M+1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,84 (1H, s), 7,72 (2H, m), 7,32-7,47 (3H, m), 7,15 (4H, m), 6,86 (1H, t), 5,98 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,91 (2H, s), 2,48 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t).

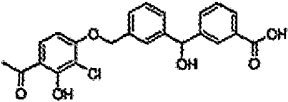
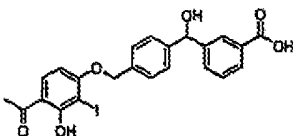
EXEMPLO 35**Síntese de Ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico**

Uma mistura de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (320 mg, 0,772 mmol), hidróxido de potássio (1,0 g, 17,85 mmol), água (2 mL) e etanol (10 mL) é agitada em refluxo durante a noite. A reação é arrefecida, o pH é ajustado até 2 com ácido clorídrico aquoso 5 N e diluída com água (50 mL). O produto é extraído com acetato de etilo (x50 mL). Os extratos combinados são lavados com água (50 mL), secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para darem o composto mencionado em título (250 mg, 75%) na forma de um pó branco. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,85 (bs, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS 433 M-1.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método descrito no Exemplo 35.

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
36	Ácido 3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxifenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 12,9 (bs, 1H), 9,93-7,99 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
37	Ácido 3-{[4-(2-cloro-3-hidroxi-4-propionilfenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,20 (bs, 1H), 13,18 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). LCMS 439 M-1.
38	Ácido 3-{hidroximetil-4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenil}-metil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,99 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,10 (t, 3H). LCMS 419 M-1.
39	Ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-isopropilfenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 433 M-1.
40	Ácido 3-{[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,9 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS 405 M-1.
41	Ácido 3-{hidroximetil-3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionilfenoximetil)-fenil}-metil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,93 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS 419 M-1.
42	Ácido 3-{[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,93 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,29-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,53-2,58 (m, 5H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). LCMS 433 M-1.

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
43	Ácido 3-{[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 13,15 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
44	Ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (m/e): 517 (M-1).

PREPARAÇÃO 64**Síntese de 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo**

Adicionar magnésio moído de fresco (1,72 g, 70,7 mmol) a uma solução de 5-cloro-2-fluoro-benzonitrilo (10,0 g, 64,3 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (5,64 g, 77,1 mmol) em tetra-hidrofurano (0,2 M). Adicionar iodo (0,816 g, 3,21 mmol). Aquecer a solução em refluxo durante 6 h. Extinguir a reação com ácido clorídrico 1 N e extrair a mistura com acetato de etilo (3x). Secar as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentrar para produzir o composto mencionado em título (9,20 g, 61,7 mmol, 96%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,15 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 10,4 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 65

**Síntese de 5-{[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-
-fenil]-hidroxi-metil}-2-fluoro-benzonitrilo**

Adicionar magnésio moído de fresco (0,887 g, 36,5 mmol) a uma solução de (4-bromo-benziloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (10,0 g, 33,2 mmol) em tetra-hidrofurano (0,2 M). Adicionar iodo (0,400 g, 1,50 mmol). Aquecer a solução em refluxo durante 6 h. Adicionar 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (4,95 g, 33,2 mmol) a -40 °C e agitar a reação durante 18 h enquanto se aquece a reação até à temperatura ambiente. Extinguir a reação com cloreto de amónio (sat) e extrair a mistura com acetato de etilo (3x). Secar as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentrar. Purificar o resíduo com cromatografia "flash", eluindo com hexanos, com rampa até acetato de etilo 50%/hexanos para eluir o composto mencionado em título (8,60 g, 23,1 mmol, 70%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J=10,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

PREPARAÇÃO 66

Síntese de 5-[[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)- -fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro- -benzonitrilo

Adicionar 3,4-di-hidro-2H-pirano (0,340 g, 4,04 mmol) a uma solução de 5-{[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-2-fluoro-benzonitrilo (1,00 g, 2,69 mmol) e toluenossulfonato de piridínio (0,068 g, 0,269 mmol) em diclorometano (0,2 M). Agitar a reação durante 3 h à temperatura ambiente.

Evaporar o solvente e filtrar através de uma curta almofada de gel de sílica. O composto mencionado em título (1,20 g, 2,63 mmol, 98%) é tomado diretamente para o Passo seguinte (Preparação 58). MS (m/z): 456 (M+1).

PREPARAÇÃO 67

Síntese de 2-fluoro-5-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Adicionar fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em tetra-hidrofurano, 5,27 mL, 5,27 mmol) a 5-[[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (1,20 g, 2,64 mmol) e agitar a solução durante a noite. Diluir com diclorometano e lavar com água e água salgada. Secar a camada orgânica e concentrar a solução para produzir o composto mencionado em título (0,890 g, 2,60 mmol, 99%, mistura de diastereómeros): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,64 (m, 1H).

PREPARAÇÃO 68

Síntese de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo

Empregando o método conforme descrito essencialmente na Preparação 14 usando 2-fluoro-5-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

(1,00 g, 2,93 mmol), o composto mencionado em título é obtido (0,400 g, 0,773 mmol, 26%): MS (m/z): 516 (M-1).

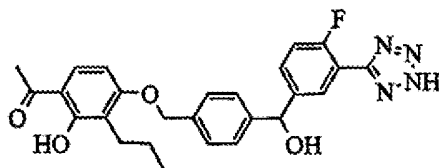
PREPARAÇÃO 69

Síntese de 1-(4-{4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona

Empregando o método descrito essencialmente no Exemplo 1 usando 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (0,400 g, 0,773 mmol), o composto mencionado em título foi obtido (0,120 g, 0,214 mmol, 28%): MS (m/z): 559 (M-1).

EXEMPLO 45

Síntese de 1-[4-(4-{[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroximetil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

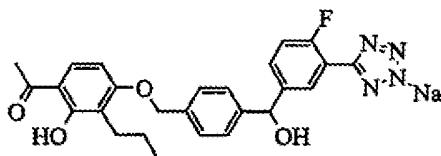


Adicionar ácido *p*-toluenossulfônico (2,00 mg, 0,012 mmol) a uma solução de 1-(4-{4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona (0,130 g, 0,232 mmol) em metanol (0,2 M) e agitar durante 24 h. Evaporar o solvente e filtrar através duma almofada de gel

de sílica para produzir o composto mencionado em título (0,100 g, 0,220 mmol, 91%): MS (m/z): 475 (M-1).

EXEMPLO 46

Síntese de sal de sódio da 1-[4-(4-{[4-fluoro-3-(2Na-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroxi-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona



Adicionar metóxido de sódio em excesso em solução (0,5 M em metanol) a uma solução de 1-[4-(4-{[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroxi-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona, e agitar durante 30 min. Evaporar o solvente. Adicionar tetra-hidrofurano/éter 1:10 e sujeitar a ultrassons o resíduo. Filtrar e recolher o produto sólido. O composto mencionado em título é obtido: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,45-1,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,37-3,39 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,70 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,78 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 12,8 (s, 1H). MS (m/z): 475 (M-1).

PREPARAÇÃO 70

Síntese de 5-formil-2-metoxi-benzonitrilo

Adicionar cianeto de cobre (I) (4,58 g,

51,2 mmol) a uma solução de 3-bromo-4-metoxi-benzaldeído (10,0 g, 46,5 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,2 M). Aquecer a solução até 120 °C e agitar a solução durante 1 d. Extinguir com carbonato de potássio (sat) e extrair com éter dietílico (5x). Lavar as camadas orgânicas com água, secar com sulfato de sódio e concentrar para produzir o composto mencionado em título (5,00 g, 31,0 mmol, 67%): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,04 (s, 3H), 7,47 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 9,91 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 71

Síntese de 5-{[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)- -fenil]-hidroxi-metil}-2-metoxi-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 65 empregando 5-formil-2-metoxi-benzonitrilo (2,67 g, 16,6 mmol) e (4-bromo-benziloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (5,00 g, 16,6 mmol). O composto mencionado em título é obtido (3,50 g, 9,12 mmol, 55%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,66 (s, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,53 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 72

Síntese de 5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)- -fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi- -benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 66 empre-

gando 5-{[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-2-metoxi-benzonitrilo (2,00 g, 5,21 mmol). O composto mencionado em título é obtido (2,44 g, 5,21 mmol, 99%): MS (m/z): 468 (M+1).

PREPARAÇÃO 73

Síntese de 5-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 67 empregando 5-[[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (2,44 g, 5,22 mmol). O composto mencionado em título é obtido (1,60 g, 4,53 mmol, 87%, mistura de diastereómeros): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

PREPARAÇÃO 74

Síntese de 5-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 68 empregando 5-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (1,60 g, 4,53 mmol). O composto mencionado em título é obtido (2,28 g,

4,83 mmol, 95%, mistura de diastereómeros): MS (m/z): 528 (M-1).

PREPARAÇÃO 75

Síntese de 1-(2-hidroxi-4-{4-[[4-metoxi-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-3-propil-fenil)-etanona

Usando o método da formação de tetrazole descrito no Exemplo 1 com 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (1,00 g, 1,89 mmol), o composto mencionado em título é obtido (0,620 g, 1,10 mmol, 58%): MS (m/z): 571 (M-1).

PREPARAÇÃO 76

Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona

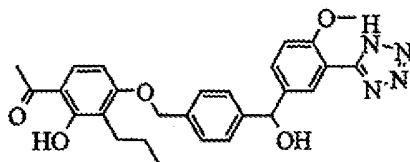
Empregando o procedimento do Exemplo 1 usando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (384 mg, 0,731 mmol), azoteto de sódio (475 mg, 7,31 mmol), e hidrocloreto de trietilamina (1,01 g, 7,31 mmol) para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido acastanhado (400 mg, 96%): $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 1,44-1,91 (m, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,66 (q, 1H), 5,23 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,39-7,62 (m, 5H), 7,89-8,08 (m, 3H), 13,75 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 77

Síntese de 1-[3-etil-2-hidroxi-4-(4-{(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-fenil]-etanona

Empregando o procedimento do Exemplo 1 usando 3-[[4-(4-acetil-2-etil-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (869 mg, 1,79 mmol), azoteto de sódio (1,16 g, 17,9 mmol), e hidrocloreto de trietilamina (2,46 g, 17,9 mmol), o produto mencionado em título é obtido na forma de um óleo límpido (900 mg, 66%): MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 527 (100).

EXEMPLO 47

Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito no Exemplo 45 empregando 1-(2-hidroxi-4-{4-[[4-metoxi-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-3-propil-fenil)-etanona (0,620 g, 1,10 mmol) para produzir o

composto mencionado em título (0,350 g, 0,700 mmol, 72%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 0,86 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,70 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,56 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

PREPARAÇÃO 78

Síntese de ácido 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzóico

Aquecer uma solução de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (0,650 g, 1,23 mmol) e hidróxido de potássio (1,38 g, 24,6 mmol) em etanol (0,2 M) em refluxo durante 96 h. Evaporar o solvente, acidificar com ácido clorídrico 1 N, em seguida extrair com diclorometano (5×). Secar as camadas orgânicas combinadas e concentrar para produzir o composto mencionado em título (0,600 g, 1,09 mmol, 89%): MS (m/z): 547 (M-1).

PREPARAÇÃO 79

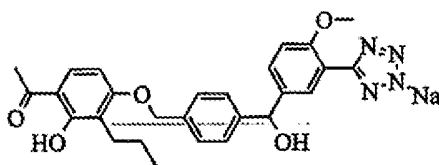
Síntese de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzamida

Adicionar *N,N*-di-isopropilcarbodiimida (0,114 g, 0,902 mmol) a uma solução de ácido 5-[[4-(4-acetil-3-

-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzóico (0,450 g, 0,820 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (0,122 g, 0,902 mmol) em diclorometano (0,2 M). Agitar a solução durante 1 h à temperatura ambiente. Saturar a solução com gás de amoníaco e agitar a solução durante 24 h. Recolher o precipitado como o composto mencionado em título (0,440 g, 0,815 mmol, 98%): MS (m/z): 546 (M-1).

EXEMPLO 48

Síntese de sal de sódio da 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2Na-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona



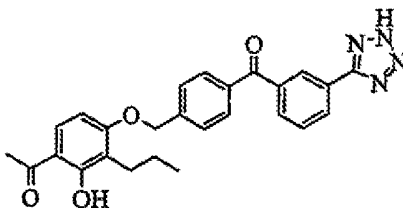
Empregando o método geral 3 com 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona (0,200 g, 0,409 mmol), o composto mencionado em título é obtido (0,190 g, 0,372 mmol, 91%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,26 (q, J=7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,2 Hz, 1H), 12,76 (br s, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

PREPARAÇÃO 80

Síntese de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzonitrilo

Agitar uma solução de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (110 mg, 0,264 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0 °C. Adicionar periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3(*H*)-ona) (120 mg, 0,29 mmol) e agitar a reação durante 1,5 h à temperatura ambiente. Diluir a mistura reacional com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e extrair com acetato de etilo (3 × 50 mL). Secar os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo via cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexanos:-acetato de etilo 7:3 para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (105 mg, 95%). Espectro de massa (M+H) 414.

EXEMPLO 49

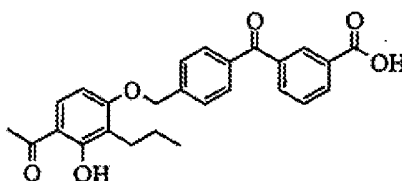
Síntese de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-benzoil]-benziloxi}-fenil)-etanona

O composto mencionado em título é preparado

essencialmente conforme descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona. O composto mencionado em título é isolado na forma dum sólido acastanhado, 115 mg, 99%. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,54 (q, 2H), 0,92 (t, 3H). LC/MS M-1 455.

EXEMPLO 50

Síntese de ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzóico empregando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzonitrilo, para dar o composto mencionado em título (52 mg, 100%), na forma de um pó branco. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,34 (bs, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,60-2,68 (m, 5H), 1,50-1,55 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). LCMS M-1 431.

PREPARAÇÃO 81**Síntese de 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida**

Aquecer uma solução de ácido 5-bromo-nicotínico (50 g, 248 mmol) em cloreto de tionilo (200 mL) até refluxar. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Dissolver o resíduo em diclorometano (1,0 L). Adicionar piridina (58,7 g, 743 mmol) seguida por hidrocloreto de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (26,6 g, 272 mmol) e agitar. Após 18 horas adicionar água (1,0 L) e extrair com diclorometano. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo límpido (59,1 g, 97%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,29 (bs, 3H), 3,57 (bs, 3H), 8,24 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 82**Síntese de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona**

Adicionar *n*-butil-lítio (4,56 mL, 7,30 mmol) a uma solução de (4-bromo-benziloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (2,0 g, 6,64 mmol) em tetra-hidrofurano (60 mL) arrefecida até -78 °C. Após 2 horas, adicionar 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (1,63 g, 6,64 mmol), e deixar a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Após 2 horas, adicionar ácido clorídrico aquoso 1% (60 mL) e agitar. Após 20 minutos, extrair a solução com acetato de

etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo 12,5%:hexanos para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (1,10 g, 41%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 83

Síntese de 5-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)- -benzoil]-nicotinonitrilo

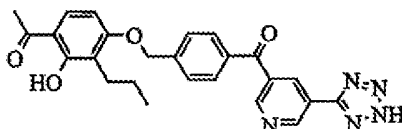
Adicionar tetraquis(trifenilfosfina)paládio (284 mg, 0,246 mmol) a uma solução de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona (1,0 g, 2,46 mmol) e cianeto de zinco (578 mg, 4,92 mmol) em dimetilformamida (25 mL) e agitar. Purgar a solução com azoto e aquecer até 80 °C. Após 18 horas, adicionar água (100 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo com cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo 12,5%:hexanos para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (550 mg, 63%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 84**Síntese de 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo**

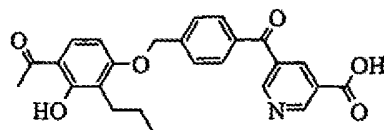
Dissolver 5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-benzoil]-nicotinonitrilo (510 mg, 1,45 mmol) em ácido clorídrico aquoso 10% (10 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL) e agitar. Após 1 hora, adicionar bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (325 mg, 94%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 85**Síntese de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 14 empregando 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo (325 mg, 1,36 mmol) para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (448 mg, 79%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (bs, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

EXEMPLO 51**Síntese de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-benziloxi}-fenil)-etanona**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito no Exemplo 1 usando 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (448 mg, 1,08 mmol), azoteto de sódio (703 mg, 10,8 mmol), e hidrocloreto de trietilamina (1,49 g, 10,8 mmol) para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (338 mg, 66%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (sexteto, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 456 (100).

EXEMPLO 52**Síntese de ácido 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotínico**

Adicionar hidróxido de lítio (289 mg, 12,06 mmol)

a uma solução de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (500 mg, 1,21 mmol) em dioxano (10 mL) e água (10 mL) e agitar. Aquecer solução ao refluxo. Após 1 hora arrefecer até à temperatura ambiente, adicionar água (100 mL) e lavar com acetato de etilo. Acidificar com ácido clorídrico aquoso 10% (15 mL), e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por aplicação de ultrassons em éter durante 1 hora. Filtrar o precipitado resultante para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido bege (262 mg, 50%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (bs, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 432 (100).

PREPARAÇÃO 86

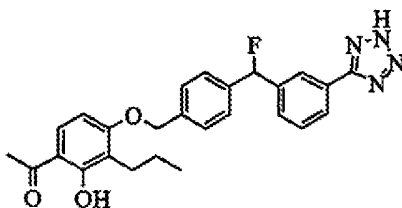
Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil}-benzonitrilo

Uma solução de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (5,0 g, 12,06 mmol) e diclorometano (100 mL) é agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Trifluoreto de dietilaminoxofre (1,8 mL, 13,74 mmol) é adicionado, o banho frio é removido e a reação é agitada à temperatura ambiente 1 h. A mistura reacional é diluída com água (100 mL), as camadas são separadas e a camada aquosa é

extraída com diclorometano (2×100 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água (50 mL), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar 5,1 g, 100%, do composto mencionado em título na forma dum sólido acastanhado. LCMS M+1=418.

EXEMPLO 53

Síntese de 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

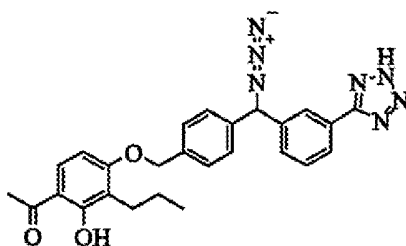


Uma mistura de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil}-benzonitrilo (4,7 g, 11,26 mmol), brometo de zinco (II) (10,1 g, 45 mmol), azoteto de sódio (5,85 g, 90 mmol) e *N*-metilpirrolidinona (50 mL) é aquecida a 140 °C e agitada 1 h. A reação é arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com água (200 mL). O pH é ajustado até 2 com ácido clorídrico aquoso 5 N e extraída com acetato de etilo (3×100 mL). Os extratos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo é purificado via cromatografia em C18 de inversão de fases eluindo com acetonitrilo:(ácido trifluoroacético 0,1%)água 4:6 até acetonitrilo:água (ácido trifluoroacético 0,1%) 7:3 em 8 jatos para dar 3,08 g, 59%, do composto mencionado em título na forma de agulhas

brancas finas. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 6,78-6,93 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,58-2,63 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 459.

EXEMPLO 54

Síntese de 1-[4-(4-{azido-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona



O composto mencionado em título é obtido na forma dum produto adicional na purificação do Exemplo 53 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona, na forma dum sólido branco, 340 mg, 7%. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,28 (2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LC/MS M-1 482.

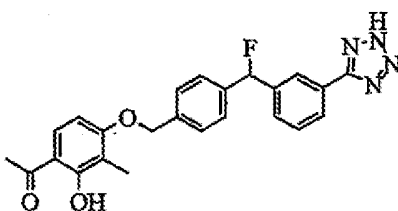
PREPARAÇÃO 87

Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil}-benzonitrilo

Uma mistura de 3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (0,5 g, 1,29 mmol) e diclorometano (15 mL) é agitada a -78 °C. Trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,2 mL, 1,48 mmol) é adicionado e a reação é aquecida até à temperatura ambiente e agitada 30 min. A mistura é arrefecida até 0 °C e diluída com água (50 mL). As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com diclorometano (3x50 mL). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 7:3 para dar o composto mencionado em título (400 mg, 80%) na forma dum sólido branco. LCMS M+1 390.

EXEMPLO 55

Síntese de 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-metil-fenil]-etanona

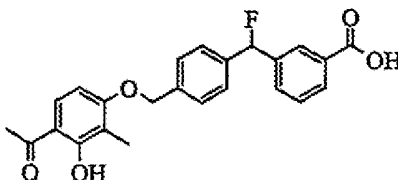


Uma mistura de 3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil}-benzonitrilo (400 mg, 1,03 mmol), brometo de zinco (II) (280 mg, 1,24 mmol), azoteto de sódio (160 mg, 2,48 mmol) e N-metilpirrolidinona (10 mL) é agitada a 140 °C 1 h. A mistura reacional é arrefecida, diluída com água e o pH é ajustado até 2 com

ácido clorídrico aquoso. O produto é extraído com acetato de etilo, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo é purificado via cromatografia em C-18 de inversão de fases eluindo com acetonitrilo:água (ácido trifluoroacético 0,1%) 4:6 até acetonitrilo para dar o composto mencionado em título (100 mg, 22%) na forma dum sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,6107,70 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 4H), 6,78-6,94 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LCMS M-1 431.

EXEMPLO 56

Síntese de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil}-benzóico



Uma suspensão de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (100 mg, 0,246 mmol) e diclorometano (5 mL) é agitada a -78 °C. Trifluoreto de dimetilaminoenxofre (35 μL , 0,271 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida até à temperatura ambiente. Uma porção adicional de trifluoreto de dimetilaminoenxofre (35 μL , 0,271 mmol) é adicionado e a suspensão torna-se numa solução. A mistura reacional é diluída com hidróxido de sódio aquoso 2 N (5 mL) e tetra-

hidrofurano (2 mL) e agitada 10 min. O pH é ajustado até 2 com ácido clorídrico aquoso 5 N e extraído com acetato de etilo (2×20 mL). Os extratos combinados são concentrados e o resíduo resultante é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 1:1 para dar o composto mencionado em título (70 mg, 70%) na forma dum sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 13,12 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 5H), 6,75-6,90 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). LCMS M-1 407.

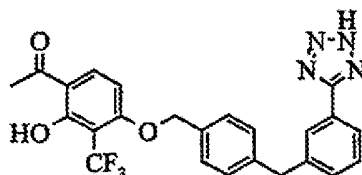
PREPARAÇÃO 88

Síntese de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-benzonitrilo

A 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (211 mg, 0,48 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (5 mL) à temperatura ambiente sob Ar é adicionado Et_3SiH (0,61 mL, 3,8 mmol) e complexo $\text{BF}_3 \cdot \text{éter}$ (0,12 mL, 0,96 mmol). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 2 h e extinta em NH_4Cl aquoso saturado (20 mL). A mistura aquosa é extraída com CH_2Cl_2 (3×25 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 50%/hexano como eluente para dar o composto mencionado em título (108 mg, 53%). LC-MS (m/e): 424 (M-1).

EXEMPLO 57

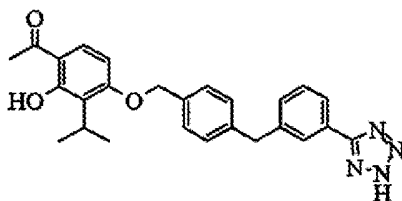
Síntese de 1-(2-hidroxi-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-3-trifluorometil-fenil)-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-(2-hidroxi-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benziloxi}-3-trifluorometil-fenil)-etanona empregando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzil]-benzonitrilo (58%). LC-MS (m/e): 467 (M-1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,79 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,80-8,00 (2H, m), 7,30-7,60 (6H, m), 6,92 (1H, d), 5,35 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,65 (3H, s).

EXEMPLO 58

Síntese de 1-(2-hidroxi-3-isopropil-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-fenil)-etanona

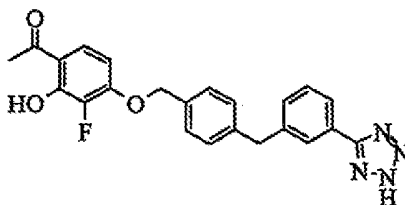


A 1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-isopropil-fenil]-etanona (100 mg, 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (5,4 mL) é adicionado

Et₃SiH (281 µL, 1,76 mmol) e complexo BF₃·éter (56 µL, 0,44 mmol). A mistura reacional é agitada durante 1,5 h. A mistura reacional é extinta em NH₄Cl aquoso saturado (10 mL) e extraída com uma solução de tetra-hidrofurano 50%/acetato de etilo (3×30 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água salgada, secas sobre sulfato de sódio e concentradas até um óleo. O resíduo é purificado por HPLC de inversão de fases usando um gradiente de 90:10 até 20:80 de (H₂O/TFA 0,1%):CH₃CN como eluente para dar o composto mencionado em título (29 mg, 30%). LC-MS (m/e): 441 (M-1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,1 (1H, s), 7,82-8,00 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,30-7,55 (6H, m), 6,72 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,57 (1H, m), 2,57 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,23 (3H, s).

EXEMPLO 59

Síntese de 1-(3-fluoro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-fenil)-etanona

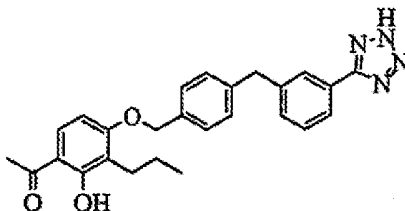


O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito no Exemplo 57 empregando 1-[3-fluoro-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-fenil]-etanona e agitando 2 h à temperatura ambiente. Obtido é o composto mencionado em

título (18 mg, 27%). LC-MS (m/e): 417 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,34 (1H, s), 7,82-8,00 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 7,47-7,60 (2H, m), 7,42 (2H, d), 7,34 (2H, d), 6,89 (1H, dd), 5,28 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,61 (3H, s).

EXEMPLO 60

Síntese de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-fenil)-etanona



O composto mencionado em título é preparado de uma maneira semelhante a 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona empregando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzil]-benzonitrilo. O produto cru é purificado via cromatografia em C18 preparativa de inversão de fases ao longo de 8 jatos para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido acastanhado (6,3 g, 58%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 441.

EXEMPLO 61

**Síntese de ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-
-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

Uma solução de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (80 mg, 0,197 mmol), trietilsilano (250 µL, 1,57 mmol), trifluoreto de boro-eterato de dietilo (70 µL, 0,542 mmol), e diclorometano (2 mL) é agitada 1 h à temperatura ambiente. A mistura é diluída com água e extraída com acetato de etilo (2x10 mL). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo é recristalizado em diclorometano/hexanos para dar (54 mg, 70%) do composto mencionado em título, na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). LCMS M-1 389.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito para Exemplo 61.

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
62	Ácido 3-[4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,77-7,85 (m, 3H), 7,28-7,60 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,08 (t, 3H). LCMS M-1 403.
63	Ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-isopropil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS M-1 417.

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
64	Ácido 3-[4-(2-cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,19 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 423.
65	Ácido 3-[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,94 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,30-7,51 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M-1 409.
66	Ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS M-1 389.
67	Ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 12,92 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,53-2,59 (m, 5H), 1,41-1,47 (m, 2H), 0,83 (t, 3H). LCMS M-1 417.
68	Ácido 3-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 12,90 (bs, 1H), 12,90 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 403.
69	Ácido 3-[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,93 (bs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 6H), 6,89 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M+1 411.

PREPARAÇÃO 89

Síntese de 3-[metoxi-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo

Uma solução de 3-[hidroxi-(4-tri-isopropilsilanil-oximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (0,64 g, 1,62 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL) é agitada a 0 °C. Hidreto de sódio, 60% em óleo mineral, (80 mg, 1,95 mmol) é adicionado

e a mistura é agitada à temperatura ambiente 10 min. A mistura é arrefecida até 0 °C e iodometano (0,12 mL, 1,8 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente 18 h. A mistura é diluída com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, extraída com acetato de etilo e a camada orgânica é concentrada. O resíduo é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 9:1 para produzir 400 mg, 60%, do composto mencionado em título, na forma dum óleo incolor. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 5H), 5,27 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,05-1,29 (m, 21H).

PREPARAÇÃO 90

Síntese de 3-[(4-hidroximetil-fenil)-metoxi-metil]- -benzonitrilo

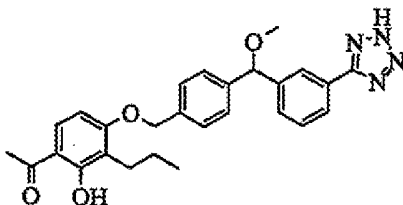
Uma solução de 3-[metoxi-(4-tri-isopropilsilanyl-oximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (0,4 g, 0,976 mmol), tetra-hidrofurano (10 mL) e uma solução 1 M em tetra-hidrofurano de fluoreto de tetrabutylamónio (1,2 mL, 1,2 mmol) é agitada à temperatura ambiente 18 h. A mistura é diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etilo (2x50 mL) e os extratos combinados são concentrados. O resíduo é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 1:1 para dar o composto mencionado em título (188 mg, 76%) na forma dum óleo incolor. LCMS M+1 254.

PREPARAÇÃO 91

**Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-
-fenil]-metoxi-metil}-benzonitrilo**

O composto mencionado em título é preparado de uma maneira semelhante a 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo empregando 3-[(4-hidroximetil-fenil)-metoxi-metil]-benzonitrilo para produzir 248 mg, 78%, na forma dum óleo incolor. LCMS M+1 430.

EXEMPLO 70

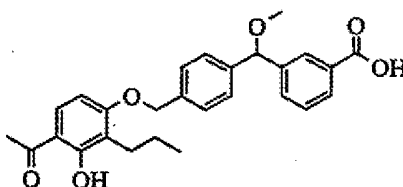
**Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{metoxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-
-fenil]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona, empregando 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoxi-metil}-benzonitrilo para dar (129 mg, 47%) do composto mencionado em título na forma de uma espuma de lavanda. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 5,50 (s,

1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,61 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 3H). LCMS M-1 471.

EXEMPLO 71

Síntese de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoxi-metil}-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico empregando 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoxi-metil}-benzonitrilo para dar um sólido branco, 82%. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,00 (bs, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58-2,61 (m, 5H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 3H). LCMS M+1 449.

PREPARAÇÃO 92

Síntese de 3-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-benzoil)-benzonitrilo

Uma solução de 3-[hidroxi-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (2,06 g, 5,21 mmol), periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-di-hidro-

1,2-benziodoxol-3(*H*)-ona) (2,7 g, 6,25 mmol), e diclorometano (50 mL) é agitada à temperatura ambiente 24 h. A mistura é diluída com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com diclorometano (2×50 mL). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 8:2 para dar o composto mencionado em título (1,2 g, 60%) na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,06-8,10 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 1,17-1,31 (m, 21H).

PREPARAÇÃO 93

Síntese de 3-[1-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-fenil)-vinil]-benzonitrilo

Uma mistura de brometo de metiltrifenilfosfônio (0,2 g, 0,56 mmol) e tetra-hidrofurano (10 mL) é agitada a 0 °C. *terc*-Butóxido de potássio (72 mg, 0,64 mmol) é adicionado e a solução amarela é agitada 10 min à temperatura ambiente. A solução é arrefecida até 0 °C e 3-(4-tri-isopropilsilaniloximetil-benzoil)-benzonitrilo (0,2 g, 0,51 mmol) é adicionado. A reação laranja resultante é agitada 1 h à temperatura ambiente. A reação é diluída com água e extraída com acetato de etilo (2×50 mL). Os extratos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de

etilo 9:1 para dar 90 mg, 45%, na forma de um cera incolor.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60-7,67 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H) 7,27-7,28 (2H), 5,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 1,10-1,29 (m, 21H).

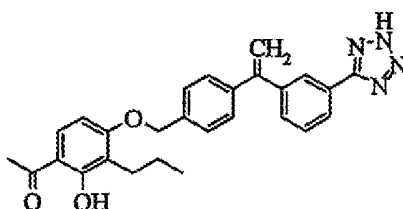
PREPARAÇÃO 94

Síntese de 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil}-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado de uma maneira semelhante ao 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo, empregando 3-[1-(4-tri-isopropil-silaniloximetil-fenil)-vinil]-benzonitrilo para dar 0,46 g, 47%, do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. LCMS M+1 412.

EXEMPLO 72

Síntese de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-(4-{1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-vinil}-benziloxi)-fenil]-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-

-propil-fenil]-etanona empregando 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil}-benzonitrilo para dar 72 mg do composto mencionado em título na forma dum sólido acastanhado 65%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,87 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,58-2,65 (m, 5H), 1,48-1,53 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). LCMS M-1 453.

PREPARAÇÃO 95

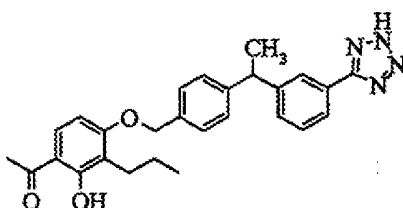
Síntese de 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-etil}-benzonitrilo

Adicionar 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil}-benzonitrilo (0,105 g, 0,255 mmol), acetato de etilo (50 mL) e PtO_2 (0,010 g) a uma garrafa de pressão Parr. Purgar o recipiente de reação com azoto, pressurizar a mistura reacional com hidrogénio (400 kPa), vedar o recipiente e agitar a reação à temperatura ambiente. Continuar a reação durante 2,5 horas. Ventilar o hidrogénio em excesso do recipiente e purgar o recipiente com azoto. Filtrar a mistura reacional para remover o catalisador de platina. Adicionar o filtrado e PtO_2 (0,019 g) a uma garrafa de pressão Parr. Purgar o recipiente de reação com azoto, pressurizar a mistura reacional com hidrogénio (400 kPa), vedar o recipiente e agitar a reação à temperatura ambiente. Continuar a reação durante 6 horas. Ventilar o hidrogénio em excesso do recipiente e purgar o recipiente com azoto. Filtrar a

mistura reacional para remover o catalisador de platina e remover o solvente sob vácuo. Adicionar o concentrado, acetato de etilo (50 mL) e Pt_2O (0,022 g) a uma garrafa de pressão Parr. Purgar o recipiente de reação com azoto, pressurizar a mistura reacional com hidrogénio (400 kPa), vedar o recipiente e agitar a reação à temperatura ambiente. Continuar a reação durante 18 horas. Ventilar o hidrogénio em excesso do recipiente e purgar o recipiente com azoto. Filtrar a mistura reacional para remover o catalisador de platina e remover o solvente sob vácuo. Adicionar o concentrado, acetato de etilo (150 mL), catalisador de Pt das filtrações prévias e PtO_2 (0,105 g) a uma garrafa de pressão Parr. Purgar o recipiente de reação com azoto, pressurizar a mistura reacional com hidrogénio (400 kPa), vedar o recipiente e agitar a reação à temperatura ambiente. Continuar a reação durante 22,5 horas. Ventilar o hidrogénio em excesso do recipiente e purgar o recipiente com azoto. Filtrar a mistura reacional para remover o catalisador de platina. A mistura é filtrada e concentrada para dar 25 mg, 25%, na forma de um filme. LCMS M-1 412.

EXEMPLO 73

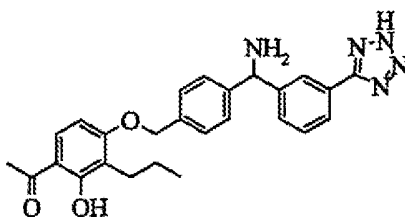
Síntese de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-(4-{1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil}-benziloxi)-fenil]-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona empregando 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-etil}-benzonitrilo. O composto mencionado em título é obtido (12,5 mg, 45%) na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,35-7,54 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 5H), 1,66 (d, 3H), 1,46-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 457.

EXEMPLO 74

Síntese de 1-[4-(4-{amino-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona

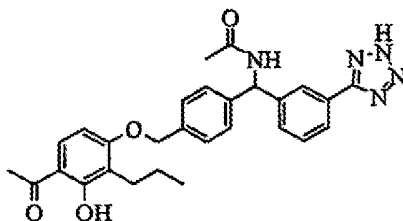


Uma mistura de 1-[4-(4-{azido-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (340 mg, 0,703 mmol), trifenilfosfina (195 mg, 0,74 mmol), água (0,5 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL) é agitada à temperatura ambiente 48 h. A mistura é filtrada, o bolo é lavado com tetra-hidrofurano (2 mL) e seco sob vácuo para dar o composto mencionado em título, 169 mg,

52%, na forma dum sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (s, 1H), 8,9 (bs, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35-7,58 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,46-1,54 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 456.

EXEMPLO 75

Síntese de *N*-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-acetamida

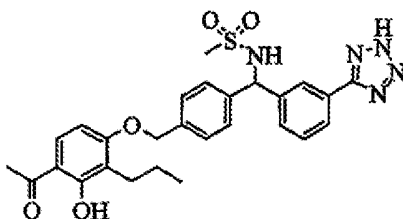


Uma mistura de 1-[4-(4-{amino-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (80 mg, 0,175 mmol), cloreto de acetilo (15 μL , 0,211 mmol) e diclorometano (1,5 mL) é agitada à temperatura ambiente. Piridina (50 μL , 0,62 mmol) é adicionada e a mistura é agitada à temperatura ambiente 24 h. Uma porção adicional de cloreto de acetilo (20 μL , 0,28 mmol) é adicionada e a reação é agitada durante mais 24 h. A mistura reacional é purificada como está via cromatografia em C18 preparativa de inversão de fases eluindo com acetonitrilo:água (ácido trifluoroacético 0,1%) 4:6 até acetonitrilo:água (ácido trifluoroacético 0,1%) 8:2 para dar o composto mencionado em título (53 mg, 61%), na forma dum sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 8,92 (d,

1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36-7,61 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,59-2,62 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1=498.

EXEMPLO 76

**Síntese de N-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-
-fenil]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-
-metanossulfonamida**



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito no Exemplo 74 empregando cloreto de metanossulfonilo e 1-[4-(4-{amino-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona para dar 22 mg, 28%, na forma de um sólido branco. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 536.

PREPARAÇÃO 96

**Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-
-fenil]-azido-metil}-benzonitrilo**

Uma mistura de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo (3 g, 7,22 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,3 mL, 15,2 mmol), azida de difenilfosforilo (3,3 mL, 15,2 mmol) e tetra-hidrofurano (20 mL) é agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura é concentrada e o resíduo cru é purificado via cromatografia sobre sílica eluindo com hexanos até hexanos:acetato de etilo 7:3 para dar o composto mencionado em título 1,77 g, 56% na forma dum sólido branco. LCMS M-1 439.

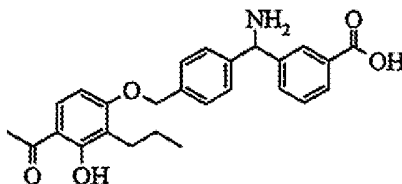
PREPARAÇÃO 97

Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)- -fenil]-amino-metil}-benzonitrilo

Uma mistura de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-azido-metil}-benzonitrilo (1,77 g, 4,02 mmol), trifenilfosfina (1,16 g, 4,42 mmol), água (0,5 mL) e tetra-hidrofurano (25 mL) é agitada 18 h. A mistura é concentrada, diluída com água (100 mL) e extraída para acetato de etilo (3×50 mL). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados até um resíduo amarelo brilhante. O composto é usado sem demais purificação. LCMS M-1 413.

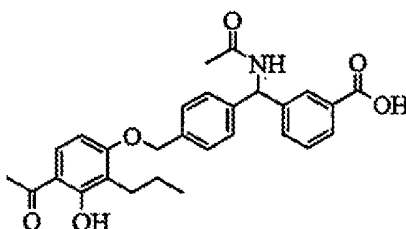
EXEMPLO 77

Síntese de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil- -fenoximetil)-fenil]-amino-metil}-benzóico



EXEMPLO 78

Síntese de ácido 3-{acetilamino-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzóico



O composto mencionado em título é preparado de uma maneira semelhante a *N*-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-acetamida empregando ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-amino-metil}-benzóico para dar um sólido branco (48%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,01 (bs, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,80-7,88 (m, 3H), 7,37-7,57 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M+1 476.

MÉTODO GERAL 1

Procedimento Geral para a Separação Cromatográfica de uma Mistura Racémica nos Enantiómeros Individuais

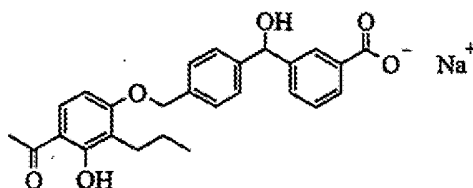
O composto racémico apropriado tal como 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona (56 mg, 0,126 mmol) é dissolvido numa solução de acetona, tetra-hidrofurano e álcool isopropílico. A solução é concentrada até um óleo e diluída com álcool isopropílico (1 mL). A solução é separada via cromatografia quiral em duas injeções utilizando uma coluna Chiralcel OD, 2x25 cm eluindo isocraticamente com heptano:álcool isopropílico 3:1 a uma velocidade de fluxo de 14 mL/min, para produzir 27 mg da primeira fração a eluir, designado por isómero 1 (Exemplo 79, 100% ee) e 25 mg da segunda fração a eluir, designada isómero 2 (Exemplo 80, 95% ee).

Os seguintes exemplos são preparados essencialmente conforme descrito no Método Geral 1. Nos Exemplos 83 e 84, a estereoquímica proporcionada é uma correção do documento de representação prioritário.

Ex N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
79	l-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona isómero 1		100% e.e. ES MS 443 M-1.
80	l-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona isómero 2		95% e.e. ES MS 443 M-1.
81	l-[4-(4-{Fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona isómero 1		100% e.e. ES MS 459 M-1.
82	l-[4-(4-{Fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona isómero 2		95,5% e.e. ES MS 459 M-1.
83	Ácido (+)-3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico isómero 1		100% e.e. ES MS 433 M-1. [α] _D ²⁰ =+12,6° (C=1,0 DMSO)
84	Ácido (-)-3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico isómero 2		100% e.e. ES MS (m/z) (M±1) 433. [α] _D ²⁰ =-11,4° (C=1,0, DMSO)

EXEMPLO 85

Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoato de sódio



O composto ácido 3-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (357 mg, 0,822 mmol) é agitado numa solução de acetato de etilo (4 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) à temperatura ambiente. Uma solução de 2-etil-hexanoato de sódio (150 mg, 0,904 mmol) em acetato de etilo (2 mL) é adicionada e a reação é agitada durante a noite. A reação é concentrada e o óleo espesso resultante é diluído com éter (5 mL) e agitado vigorosamente. O precipitado branco resultante é filtrado, e seco sob vácuo para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (94%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,38-7,39 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 433 (ácido progenitor).

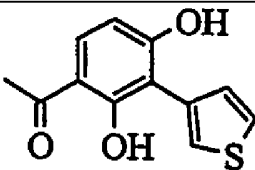
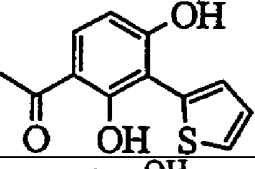
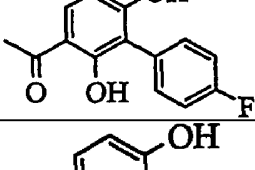
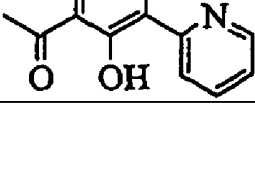
PREPARAÇÃO 98

Síntese de 1-(2,6-di-hidroxi-bifenil-3-il)-etanona

A uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-iodo-fenil)-etanona (1,0 g, 3,59 mmol; 581938, pode ser preparado conforme descrito em G. Batu e R. Stevenson, *J. Org. Chem.*, **44** (1979) 3948) em tetra-hidrofurano/água (15 mL/3 mL) à temperatura ambiente é adicionado ácido fenilborónico (0,877 g, 7,19 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,088 g, 0,107 mmol), e mono-hidrato de hidróxido de cézio (1,81 g, 10,8 mmol). Após agitação durante 15 horas, a mistura é filtrada

através duma almofada de Celite®, lavando com acetato de etilo. O resíduo é diluído com 30 mL de ácido clorídrico 1 N e extraído com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por cromatografia "flash", eluindo com acetato de etilo 30%/hexanos para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor: MS (m/z) 228 (M+); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 10,6 (bs, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H); R_f=0,58 em acetato de etilo 40%/hexanos.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente conforme descrito na Preparação 98.

Prep. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
99	1-(2,4-Di-hidroxi-3-tiofen-3-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 235 (M+1)
100	1-(2,4-Di-hidroxi-3-tiofen-2-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 235 (M+1)
101	1-(4'-Fluoro-2,6-di-hidroxi-bifenil-3-il)-etanona		MS (m/e): 247 (M+1)
102	1-(2,4-Di-hidroxi-3-piridin-2-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 230 (M+1)

PREPARAÇÃO 103**Síntese de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-
-fenil]-(hidroxi-metil)-benzonitrilo**

A uma solução de 1-(2,6-di-hidroxi-bifenil-3-il)-
-etanona (446 mg, 1,95 mmol) e 3-[(4-iodometil-fenil)-
-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (848 mg,
1,95 mmol) em acetona (50 mL) é adicionado carbonato de
potássio (450 mg, 3,25 mmol). A suspensão é aquecida a
50 °C durante 14 horas. Após arrefecimento até à
temperatura ambiente, a mistura é vertida em cloreto de
amónio saturado (15 mL) e extraída com acetato de etilo
(4x20 mL). Os extractos orgânicos são combinados lavados
com água salgada, secos sobre sulfato de magnésio,
filtrados e concentrados sob pressão reduzida até um óleo
amarelo claro: MS (m/z): 523 (M^+). O resíduo é em seguida
dissolvido em metanol e é adicionado mono-hidrato do ácido
p-toluenossulfónico. Após 1 hora, o solvente é removido sob
pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por
cromatografia "flash" (acetato de etilo 20% a 45%/hexanos)
para dar o composto mencionado em título na forma de uma
espuma: MS (m/z): 449 (M^+), 432 ($M-OH$).

PREPARAÇÃO 104**Síntese de 3-[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-
-benzoil]-benzonitrilo**

A uma solução de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxi-
-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(hidroxi-metil)-benzonitrilo
(100 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionado

periodinano de Dess-Martin (113,5 mg, 0,266 mmol) e carbonato de potássio (33,8 mg). Após cinco minutos, a mistura é diretamente carregada num cartucho de sílica. A purificação por cromatografia "flash" (gradiente linear desde hexanos até acetato de etilo 50%/hexanos) dá o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (98% de rendimento): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,8 (2, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 7H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (2, 3H); $R_f=0,29$ em acetato de etilo 40%/hexanos.

PREPARAÇÃO 105

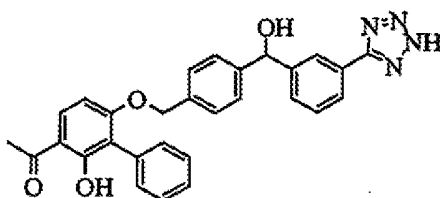
Síntese de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzoil]-benziloxi}-bifenil-3-il)-etanona

A uma solução a -10 °C de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo (100 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionado trietilsilano (2,0 eq) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,0 eq). Após 30 minutos, um adicional de 2 equivalentes de cada reagente é adicionado. A reação está completa dentro de 1 hora. A mistura é extinta com 3 mL de NaOH 1 N e extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água salgada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até à secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia "flash" (acetato de etilo 15% a 35%/hexanos) para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido incolor: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,8 (2, 1H),

7,72 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 8H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

EXEMPLO 86

Síntese de 1-[2-hidroxi-6-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-bifenil-3-il]-etanona

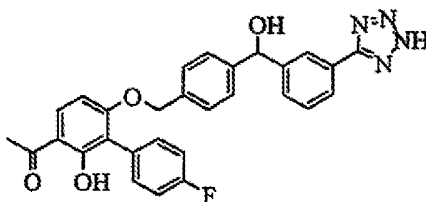


A uma solução de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo 185 (230 mg, 0,430 mmol) em isopropanol/água (9 mL, 2/1) é adicionado azoteto de sódio (4,0 eq) e brometo de zinco (2,0 eq). A solução é em seguida aquecida a 110 °C durante 2,5 dias. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, 5 mL de ácido clorídrico 1 N são adicionados e a mistura é extraída com acetato de etilo (5x20 mL). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água salgada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida até à secura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia "flash" (gradiente linear desde diclorometano até diclorometano/ACN/AcOH 9/1/0/0,2) para dar o composto mencionado em título na forma de um resíduo branco: MS (m/z): 492 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (acetona- d_6) δ 12,9 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,90 (d,

$J=8,8$ Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,29-7,25 (m, 4H), 6,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

EXEMPLO 87

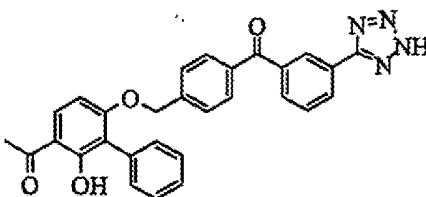
Síntese de 1-[4'-fluoro-2-hidroxi-6-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-bifenil-3-il]-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito acima para o Exemplo 86 usando o correspondente benzonitrilo: MS (m/z): 509 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,8 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,53-7,15 (m, 10H), 6,79 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,07 (bs, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

EXEMPLO 88

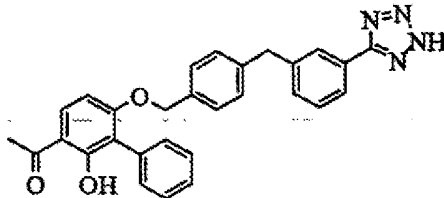
Síntese de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzoil]-benziloxi}-bifenil-3-il)-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para Exemplo 86 usando 3-[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-benzoil]-benzonitrilo: MS (m/z): 489 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,8 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 2H), 7,97 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,88-7,73 (m, 4H), 7,46-7,27 (m, 7H), 6,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

EXEMPLO 89

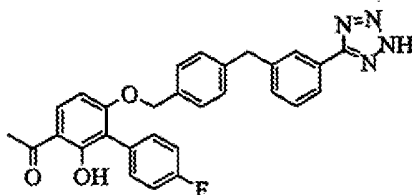
Síntese de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-bifenil-3-il)-etanona



O composto mencionado em título pode ser preparado essencialmente conforme descrito para Exemplo 61 usando 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzoil]-benziloxi}-bifenil-3-il)-etanona da Preparação 187: MS (m/z): 475 (M-1).

EXEMPLO 90

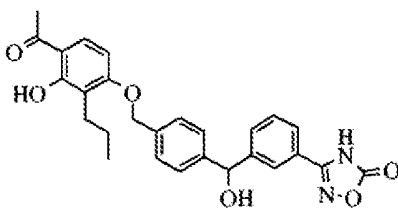
Síntese de 1-(4'-fluoro-2-hidroxi-6-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi}-bifenil-3-il)-etanona



O composto mencionado em título pode ser preparado essencialmente conforme descrito acima para o Exemplo 61 usando o correspondente composto de hidroxilo do Exemplo 87: MS (m/z): 495 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,8 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 6H), 6,80 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

EXEMPLO 91

Síntese de 3-{3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Adicionar hidroxilamina (solução 50% em água, 0,128 mL, 2,09 mmol) a uma solução de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (950 mg, 1,90 mmol) em etanol (20 mL) e agitar. Aquecer a solução em refluxo durante 3 horas. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente e

concentrar até à secura. Dissolver o resíduo resultante em tetra-hidrofurano (20 mL) e arrefecer até 0 °C. Adicionar piridina (226 mg, 2,85 mmol) e cloroformato de 2-etil-hexilo (403 mg, 2,09 mmol) e agitar. Após 30 minutos, adicionar água (50 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar os extratos orgânicos, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar até à secura. Dissolver o resíduo resultante em xilenos (20 mL) e aquecer até 130 °C. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar sob pressão reduzida até à secura. Purificar o resíduo resultante por cromatografia "flash" eluindo com acetona:ácido acético:hexanos (25%:1%:74%) para dar um sólido branco. Dissolver o sólido numa solução de ácido clorídrico aquoso 1%:metanol e agitar. Após 1 hora, concentrar sob pressão reduzida até à secura. Purificar o resíduo resultante por cromatografia de inversão de fases eluindo com metanol:ácido acético:água para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (22 mg, 2,4%): ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (bs, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 473 (100).

PREPARAÇÃO 106

Síntese de 1-[4-(4-bromometil-benziloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona

Combinar 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona

(6,00 g, 32,2 mmol) e 1,4-bis-bromometil-benzeno (8,48 g, 31,2 mmol) e carbonato de potássio (4,44 g, 32,2 mmol) em acetona (400 mL) e aquecer até refluxar. Após 1 h, arrefecer até à temperatura ambiente e adicionar ácido clorídrico 10% (300 mL). Filtrar para recolher e triturar sólido resultante em éter/hexanos 1:1. Purificar por cromatografia em coluna, eluindo com tetra-hidrofurano 40%/hexanos para se obter 1-[4-(4-bromometil-benziloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona (3,00 g, 8,12 mmol) na forma dum sólido branco. MS (m/z): 368,9 (M-1).

PREPARAÇÃO 107

Síntese de 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona

Combinar 1-(3-bromo-fenil)-etanona (10 g, 50,2 mmol) e dimetilformamida do acetal dimetílico (60 g, 502 mmol) num tubo vedado, aquecer até 150 °C durante 12 horas. Arrefecer a solução e evaporar a dimetilformamida do acetal dimetílico em excesso. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna para se obter o composto mencionado em título (3,05 g, 12,0 mmol) na forma dum sólido branco. MS (m/z): 254,1 (M).

PREPARAÇÃO 108

Síntese de 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ol

Combinar 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona (3,00 g, 11,8 mmol), ureia (544 mg, 11,8 mmol), etóxido de sódio (4,00 g, 21% m/m em etanol) e etanol (24 mL) e aquecer até 150 °C em tubo vedado durante a

noite. Arrefecer até à temperatura ambiente e verter em ácido clorídrico 1% (50 mL). Recolher o sólido branco por filtração para se obter 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ol (2,60 g, 10,4 mmol). MS (m/z): 251,2 ($M+1$).

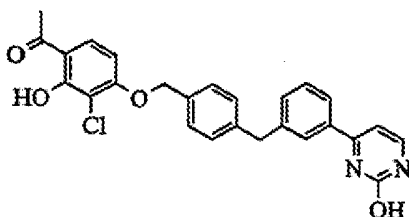
PREPARAÇÃO 109

Síntese de 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)- -fenil]-pirimidin-2-ol

Combinar 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ol (1,50 g, 5,97 mmol), bis(neopentil-glicolato) de diboro (1,62 g, 7,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (505 mg, 0,597 mmol) e acetato de potássio (1,76 g, 17,9 mmol) num balão purgado (N₂), adicionar DMSO seco (50 mL) e mergulhar num banho a 80 °C. Aquecer durante a noite, em seguida verter em ácido clorídrico 1% (100 mL). Neutralizar com bicarbonato de sódio, e extrair com acetato de etilo, secar, filtrar e condensar para produzir 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-ol (300 mg) na forma dum sólido castanho. MS (m/z): 173,1 ($M-C_5H_{10}BO_2+1$).

EXEMPLO 92

Síntese de 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxi- -pirimidin-4-il)-benzil]-benziloxi}-fenil)-etanona



Preparar uma solução de 1-[4-(4-bromometil-benziloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona (402 mg, 1,06 mmol) e éster borónico (300 mg, 1,05 mmol) em carbonato de sódio aquoso (2 M, 3 mL) e DME (10 mL). Tratar com tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (61 mg, 0,05 mmol) e desgasear cinco vezes (vácuo de sala/azoto). Aquecer a partição amarela clara até 70 °C, momento em que ela vira de amarelo a preto. Arrefecer a mistura até à temperatura ambiente, em seguida diluir com água e acetato de etilo. Separar as camadas e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas e lavar com água salgada, secar (MgSO₄), filtrar e concentrar em vácuo para produzir um sólido resíduo. Purificar o resíduo por HPLC de inversão de fases (coluna C-18) eluindo com um gradiente acetonitrilo 15 a 85%/água para produzir 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxi-pirimidin-4-il)-benzil]-benziloxi}-fenil)-etanona (5 mg, 0,01 mmol) na forma dum sólido branco: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,60 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 459,1 (M-1).

PREPARAÇÃO 110

Síntese de 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina

Combinar 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona (3,00 g, 11,8 mmol) e cloreto de guanidínio (1,12 g, 11,8 mmol), etóxido de sódio (5 mL, 21% m/m solução em

etanol), EtOH absoluto (24 mL) e aquecer em refluxar durante a noite. Arrefecer até à temperatura ambiente e verter em ácido clorídrico 1% (200 mL). Extrair com acetato de etilo, secar sobre sulfato de sódio e condensar para produzir 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (930 mg, 3,72 mmol) na forma dum sólido branco. MS (m/z): 250,2 (M).

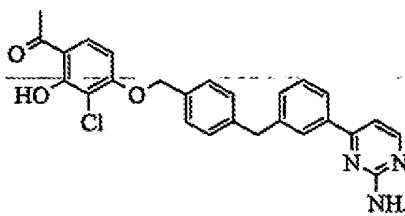
PREPARAÇÃO 111

Síntese de 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)- -fenil]-pirimidin-2-ilamina

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para a Preparação 109 usando 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (2,00 g, 8,00 mmol). O composto mencionado em título é isolado (1,71 g, 6,04 mmol) na forma dum sólido castanho. MS (m/z): 216,2 (M-C₅H₈+1).

EXEMPLO 93

Síntese de 1-(4-{4-[3-(2-amino-pirimidin-4-il)-benzil]- -benziloxi}-3-cloro-2-hidroxi-fenil)-etanona



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito no Exemplo 92 usando 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-

-il-amina (327 mg, 1,15 mmol) e 1-[4-(4-bromometil-benziloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona (400 mg, 1,08 mmol). O composto mencionado em título é isolado (109 mg, 0,237 mmol) na forma de um sólido amarelo: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2,10 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,92 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 458,2 (M-1).

PREPARAÇÃO 112

Síntese de 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

Adicionar azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD, 5,418 g, 26,80 mmol) a uma solução de 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)etanona (5,000 g, 26,80 mmol), 3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (8,666 g, 26,80 mmol), e trifenilfosfina (7,028 g, 26,80 mmol) em tetra-hidrofurano (0,200 M) a 0 °C. Agitar durante 2 horas enquanto se aquece à temperatura ambiente. Adicionar gel de sílica e evaporar o solvente. Cromatografar com Biotage "flash" 75, eluindo com acetato de etilo 50-90%/hexanos para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (13,00 g, 26,42 mmol, 98%): MS (m/z): 490 (M-H).

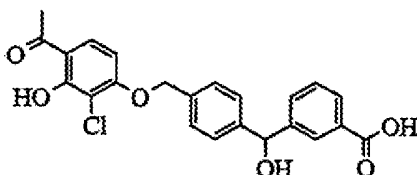
PREPARAÇÃO 113

Síntese de ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico

Aquecer uma solução de 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (10,00 g, 20,33 mmol) e hidróxido de potássio (22,81 g, 406,5 mmol) em etanol (100 mL) e água (25 mL) em refluxo durante 3 dias. Evaporar os voláteis e acidificar com ácido clorídrico 1 N e extrair com CH₂Cl₂ (3×). Combinar as camadas orgânicas, secar (sulfato de sódio) e evaporar para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (10,00 g, 19,57 mmol, 96%): MS (*m/z*): 510 (M-H).

EXEMPLO 94

Síntese de ácido 3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico



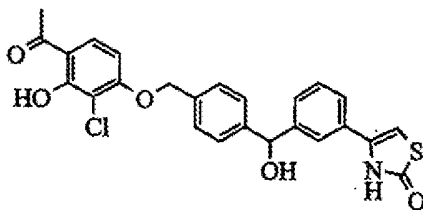
Adicionar ácido *p*-toluenossulfônico (16,8 mg, 0,098 mmol) a uma solução de ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico (1,00 g, 1,96 mmol) em metanol (0,20 M) e agitar durante a noite. Evaporar os solventes, diluir com acetato de etilo e lavar com água (1×) e água salgada (1×). Secar e concentrar para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (0,786 mg, 1,84 mmol, 94%): MS (*m/z*): 426 (M-H).

PREPARAÇÃO 114

Síntese de 1-(3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-2-cloro-etanona

Adicionar cloreto de oxalilo (256 mg, 2,02 mmol) a uma solução de ácido 3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (0,786 mg, 1,84 mmol) em tetra-hidrofurano (0,20 M). Adicionar dimetilformamida (5 gotas). Adicionar solução etérea de diazometano (1,90 mmol) e agitar durante 2 horas. Adicionar ácido clorídrico (4 N em dioxano) para extinguir o diazometano que não reagiu e evaporar os solventes para produzir o composto mencionado em título (0,786 mg, 1,84 mmol, 94%): MS (m/z): 457 (M-H).

EXEMPLO 95

Síntese de 4-(3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-3H-tiazol-2-ona

Aquecer uma solução de 1-(3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-2-cloro-etanona (0,075 mg, 0,163 mmol) e tiocianato de potássio (159 mg, 1,63 mmol) em etanol (0,20 M) durante a

noite a 70 °C. Evaporar os solventes e cromatografar o resíduo. A maior fração isolada foi o composto mencionado em título (0,005 g, 0,010 mmol, 6,1%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,61 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,88 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). MS (m/z): 480 (M-H).

PREPARAÇÃO 115

Síntese de 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 112 empregando 1-(2,4-di-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona (5,00 g, 27,7 mmol). O composto mencionado em título é isolado na forma de um pó branco (10,0 g, 20,5 mmol, 74%). MS (m/z): 484 (M-H).

PREPARAÇÃO 116

Síntese de ácido 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 113 empregando 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

(5,00 g, 10,3 mmol) e hidróxido de potássio (11,6 g, 206 mmol) em etanol (100 mL) e água (25 mL) em refluxo durante 3 dias. Concentrar a mistura reacional e acidificar com ácido clorídrico 1 N, em seguida extrair com diclorometano (3×). Combinar as camadas orgânicas, secar (sulfato de sódio) e evaporar para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (2,11 g, 4,18 mmol, 40%): MS (*m/z*): 503 (M-H).

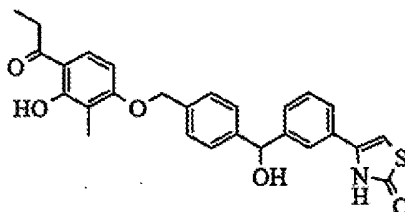
PREPARAÇÃO 117

Síntese de 1-(4-{4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-2-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona

Adicionar cloreto de oxalilo (0,660 mg, 5,20 mmol) a uma solução de ácido 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico (2,50 g, 5,00 mmol) em tetra-hidro-furano (0,20 M). Adicionar dimetilformamida (5 gotas). Adicionar solução etérea de diazometano (15,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Adicionar ácido clorídrico (4 N em dioxano) para extinguir diazometano que não reagiu e evaporar os solventes para produzir o composto mencionado em título (2,25 g, 4,19 mmol, 85%): MS (*m/z*): 536 (M-H).

EXEMPLO 96

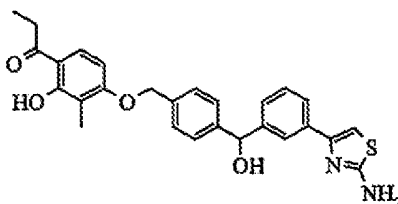
Síntese de 4-(3-{hidroxi-[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-fenil)-3H-tiazol-2-ona



Aquecer uma solução de 1-(4-{4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-2-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona (0,250 mg, 0,466 mmol) e tiocianato de potássio (90,5 mg, 0,931 mmol) em etanol (0,20 M) durante a noite a 70 °C. Adicionar ácido p-toluenossulfônico (10 mg) e agitar durante a noite. Evaporar os solventes e cromatografar o resíduo. A maior fração isolada era o composto mencionado em título (0,086 g, 0,179 mmol, 39%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (q, $J=9,6$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,82 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,42 (q, $J=11,2$ Hz, 4H), 7,51 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 12,88 (s, 1H). MS (m/z): 474 (M-H).

EXEMPLO 97

Síntese de 1-[4-(4-{[3-(2-amino-tiazol-4-il)-fenil]-hidroxi-metil}-benziloxi)-2-hidroxi-3-metil-fenil]-propan-1-ona



Aquecer uma solução de 1-(4-{4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-2-hidroxil-3-metil-fenil)-propan-1-ona (0,250 mg, 0,466 mmol) e tiourea (71 mg, 0,931 mmol) em etanol (0,20 M) durante a noite a 70 °C. Adicionar ácido *p*-toluenossulfônico (10 mg) e agitar durante a noite. Evaporar os solventes e cromatografar o resíduo. A maior fração isolada era o composto mencionado em título (0,115 g, 0,243 mmol, 52%): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,09 (t, J=10,5 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (q, J=14,4 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,70 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,37 (d, J=6,43 Hz, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 12,89 (s, 1H). MS (*m/z*): 473 (M-H).

PREPARAÇÃO 118

Síntese de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 112 empregando 1-(2,4-di-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona (5,00 g, 30,1 mmol). O composto mencionado em título é isolado na forma de um pó branco (3,20 g, 6,79 mmol, 23%). MS (*m/z*): 470 (M-H).

PREPARAÇÃO 119

Síntese de ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 113 empregando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (3,20 g, 6,79 mmol) e hidróxido de potássio (7,62 g, 136 mmol) em etanol (100 mL) e água (25 mL) em refluxo durante 3 dias. Evaporar os voláteis e acidificar com ácido clorídrico 1 N e extrair com três porções de cloreto de metileno. Combinar as camadas orgânicas, secar (sulfato de sódio) e evaporar para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (1,10 g, 2,24 mmol, 33%): MS (*m/z*): 490 (M-H).

PREPARAÇÃO 120

Síntese de tiossemicarbazida do ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico

Adicionar cloreto de oxalilo (0,660 mg, 5,20 mmol) a uma solução de ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico, 1,00 g, 2,04 mmol) em tetra-hidrofurano (0,20 M). Adicionar dimetilformamida (5 gotas). Adicionar piridina (0,322 g, 4,08 mmol) e tiossemicarbazida (0,223 g, 2,45 mmol). Agitar a reação durante a noite. Evaporar os solventes. Dissolver piche castanho em acetona/água. Extrair com CH₂Cl₂ (3×) e acetato de etilo (3×). Combinar os extratos orgânicos, secar e concentrar para produzir o composto mencionado em título, o qual foi usado sem demais purificação (1,20 g, 2,04 mmol, 99%): MS (*m/z*): 563 (M-H).

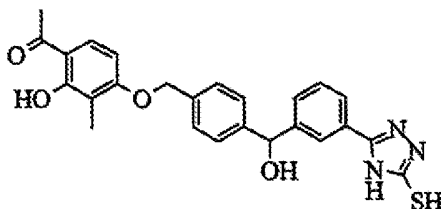
PREPARAÇÃO 121

**Síntese de 1-(2-hidroxi-4-{4-[3-(5-mercapto-4*H*-[1,2,4]-
triazol-3-il)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-
-benziloxi}-3-metil-fenil)-etanona**

Aquecer uma solução de tiossemicarbazida do ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzóico (1,20 g, 2,04 mmol) e hidróxido de potássio (0,228 g, 4,08 mmol) em acetona (5,0 mL) e água (5,0 mL) durante a noite. Acidificar com ácido clorídrico 2 N e extrair com acetato de etilo (5x). Combinar as camadas orgânicas e lavar com água salgada, secar e concentrar para produzir o composto mencionado em título o qual foi usado sem purificação adicional (1,12 g, 2,04 mmol, 99%). MS (*m/z*): 544 (M-H).

EXEMPLO 98

**Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(5-mercapto-4*H*-
[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-metil}-benziloxi)-3-metil-
-fenil]-etanona**

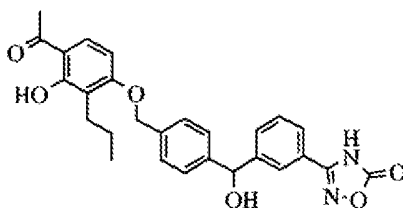


Agitar uma solução de 1-(2-hidroxi-4-{4-[3-(5-
-mercapto-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-(tetra-hidro-

-piran-2-iloxi)-metil]-benziloxi}-3-metil-fenil)-etanona (1,12 g, 2,04 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (50 mg) em metanol (0,2M). Diluir com acetato de etilo e lavar com água. Secar a camada orgânica e concentrar para produzir o composto mencionado em título (0,250 g, 0,551 mmol, 27% global a partir de cloreto de ácido). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 460 (M-H).

EXEMPLE 99

Síntese de 3-{3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-
-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-
-fenil}-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Adicionar hidroxilamina (solução 50% em água, 0,128 mL, 2,09 mmol) a uma solução de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (950 mg, 1,90 mmol) em etanol (20 mL) e agitar. Aquecer a solução até refluxar. Após 3 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar para dar um resíduo. Dissolver o resíduo em tetra-hidro-furano (20 mL) e arrefecer até 0 °C. Adicionar piridina

(226 mg, 2,85 mmol) e cloroformato de 2-etil-hexilo (403 mg, 2,09 mmol) e agitar. Após 30 minutos, adicionar água (50 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio filtrar e concentrar para dar um resíduo. Dissolver o resíduo em xilenos (20 mL) e aquecer até 130 °C. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetona:ácido acético:hexanos (25%:1%:74%) para dar um sólido branco. Dissolver o sólido numa solução de ácido clorídrico aquoso 1%:metanol, e agitar. Após 1 hora, concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia de inversão de fases eluindo com metanol:ácido acético:água para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (22 mg, 2,4%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (bs, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 473 (100).

PREPARAÇÃO 122

Síntese de 3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-benzonitrilo

Adicionar ácido p-toluenossulfónico (2,11 g, 12,2 mmol) a uma solução de 3-hidroximetil-benzonitrilo (16,30 g, 122,4 mmol) e 3,4-di-hidro-2H-pirano (51,5 g, 612 mmol) em diclorometano (500 mL) e agitar. Após

90 minutos, verter a reação em bicarbonato de sódio saturado, remover as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar para dar um óleo castanho escuro. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com um gradiente de acetato de etilo 10-15%:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo límpido (16,20 g, 61%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,53-1,91 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 123

Síntese de 3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Adicionar hidroxilamina aquosa 50% (9,73 g, 147 mmol) gota a gota a uma solução em refluxo de 3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-benzonitrilo (8,00 g, 36,8 mmol) em isopropanol (0,1 M). Após 2 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Dissolver o resíduo em dioxano (0,1 M). Adicionar carbonildiimidazole (7,16 g, 44,2 mmol) e aquecer até 110 °C. Após 30 minutos, arrefecer até à temperatura ambiente e verter em água. Extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (9,10 g, 89%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,53-1,95 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,88 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,16 (bs, 1H).

PREPARAÇÃO 124**Síntese de 3-(3-hidroximetil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

Adicionar ácido clorídrico 10% (100 mL) a uma solução de 3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (4,50 g, 16,3 mmol) em tetra-hidro-furano (0,1 M) e agitar. Após 18 horas, verter a reação em água salgada e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (3,10 g, 99%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4,57 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,81 (m, 1H), 12,95 (bs, 1H).

PREPARAÇÃO 125**Síntese de 3-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-
-benzaldeído**

Adicionar PCC (5,22 g, 24,2 mmol) a uma solução de 3-(3-hidroximetil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (3,10 g, 16,1 mmol) em tetra-hidrofurano:diclorometano (125 mL:125 mL) e agitar. Após 4 horas, concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo:hexanos:ácido acético (50%:50%:0,1%) para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (2,20 g, 72%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7,83 (t, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,15 (bs, 1H).

PREPARAÇÃO 126**Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-iodo-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona**

Adicionar 1-bromometil-4-iodo-benzeno (10,00 g, 33,7 mmol) a uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona (6,54 g, 33,7 mmol) e carbonato de cézio (13,2 g, 40,4 mmol) em acetona (500 mL) e agitar. Após 48 horas, verter a reação em água e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com um gradiente de acetato de etilo:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (7,20 g, 52%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sexteto, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 12,74 (s, 1H).

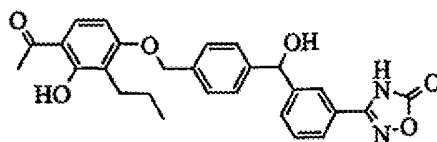
PREPARAÇÃO 127**Síntese de 1-(4-iodo-benziloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetil-silaniloxi-vinil)-benzeno**

Adicionar hexametildissililazoteto de lítio (solução 1 M em tetra-hidrofurano, 5,36 mL, 5,36 mmol) a uma solução de 1-[2-hidroxi-4-(4-iodo-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona (1,00 g, 2,44 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) arrefecida até $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 1 hora, adicionar cloreto de trimetilsililo (794 mg, 7,31 mmol). Após 1 hora, aquecer a reação até à temperatura ambiente e agitar

durante a noite. Verter a reação em bicarbonato de sódio saturado e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Secar em alto vácuo durante a noite para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo amarelo escuro (1,35 g, 99%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,16 (s, 9H), 0,23 (s, 9H), 0,94 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

EXEMPLO 100

Síntese de 3-(3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Adicionar cloreto de isopropilmagnésio (solução 2 M em tetra-hidrofurano, 0,496 mL, 0,992 mmol) a uma solução de 1-(4-iodo-benziloxi)-2-propil-3-trimetilsilanil-oxi-4-(1-trimetilsilanil-oxi-vinil)-benzeno (500 mg, 0,901 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1M) a 0 °C. Após 15 minutos, aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora, arrefecer até -78 °C. Adicionar hidreto de sódio (dispersão a 60%, 24 mg, 0,992 mmol) a uma solução de 3-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldeído (189 mg, 0,992 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M). Sujeitar a solução a ultrassons durante 5 minutos, em seguida adicioná-la via seringa ao

reagente de Grignard. Após 30 minutos aquecer a reação até à temperatura ambiente. Extinguir com ácido clorídrico aq 10% (3 mL). Verter a reação em água salgada e extrair com álcool isopropílico 25%:diclorometano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo:hexanos:ácido acético 50%:50%:0,1% para produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (110 mg, 26%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (q, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,97 (bs, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 473 (100).

PREPARAÇÃO 128

Síntese de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-iodo-benziloxi)- -fenil]-etanona

Adicionar 1-bromometil-4-iodo-benzeno (10,00 g, 33,7 mmol) a uma solução de 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (7,92 g, 42,4 mmol) e carbonato de cézio (16,6 g, 50,9 mmol) em dimetilformamida (250 mL) e agitar. Após 18 horas, verter a reação em água e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas e lavar com NaOH 2 N. Secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com um gradiente

de acetato de etilo:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido acastanhado (4,00 g, 23%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 13,13 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 129

Síntese de 2-cloro-1-(4-iodo-benziloxi)-3-trimetil-silaniloxi-4-(1'-trimetil-silaniloxi-vinil)-benzeno

Adicionar hexametildissilazoteto de sódio (solução 1 M em tetra-hidrofurano, 21,9 mL, 21,9 mmol) a uma solução de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-iodo-benziloxi)-fenil]-etanona (4,00 g, 9,94 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) arrefecida até $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 1 hora, adicionar cloreto de trimetilsililo (3,24 g, 29,8 mmol). Após 1 hora, aquecer a reação até à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Verter a reação em bicarbonato de sódio saturado e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Secar em vácuo durante a noite para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo amarelo escuro (5,30 g, 98%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,71 (d, 2H).

PREPARAÇÃO 130

Síntese de 3-(3-{[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Adicionar cloreto de isopropilmagnésio (solução 2 M em tetra-hidrofurano, 1,01 mL, 2,02 mmol) a uma solução de 2-cloro-1-(4-iodo-benziloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benzeno (1,00 g, 1,83 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M) a 0 °C. Após 15 minutos, aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora, arrefecer até -78 °C. Adicionar hidreto de sódio (dispersão a 60%, 80 mg, 2,01 mmol) a uma solução de 3-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzaldeído (348 mg, 1,83 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M). Sujeitar a ultrassons a solução durante 5 minutos, em seguida adicioná-la via seringa ao reagente de Grignard. Após 30 minutos, aquecer a reação até à temperatura ambiente. Extinguir com ácido clorídrico aq 10%. Verter a reação em água salgada e extrair com álcool isopropílico 25%:diclorometano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com metanol 5%:cloreto de metileno para produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (389 mg, 46%): ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (tt, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 12,96 (bs, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (esi negativa) *m/z* (intensidade rel) 465 (100).

PREPARAÇÃO 131

Síntese de 3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)- -benzonitrilo

Adicionar *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (11,9 g, 78,9 mmol) a uma solução de 3-hidroximetil-benzonitrilo (10,00 g, 75,10 mmol) e imidazole (6,14 g, 90,1 mmol) em diclorometano (1 L) e agitar. Após 18 horas, verter a reação em ácido clorídrico 1%. Remover a camada orgânica, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo límpido amarelo (18,5 g, 99%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,75 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 132

Síntese de [3-(2-oxo-2,3-di-hidro-2, λ^4 -[1,2,3,5]-oxatiadiazol-4-il)-fenil]-metanol

Adicionar hidroxilamina (solução aquosa 50%, 5,34 g, 80,8 mmol) gota a gota até uma solução refluxante de 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzonitrilo (5,00 g, 20,2 mmol) em isopropanol (0,1 M). Após 2 horas, concentrar a reação sob pressão reduzida e azeotropar com tolueno. Adicionar diclorometano (0,1 M) e piridina (1,92 g, 24,3 mmol) e arrefecer a reação até $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Adicionar cloreto de tionilo (2,64 g, 22,2 mmol) via seringa. Após 4 horas, aquecer a reação até à temperatura ambiente. Concentrar a reação sob pressão reduzida. Adicionar tetra-hidrofurano (0,1 M) e ácido clorídrico 10% (0,1 M) e agitar. Após 18 horas, adicionar água salgada e extrair com álcool isopropílico 25%:diclorometano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e

PREPARAÇÃO 133

EXEMPLO 101

CC(=O)c1ccc(OCc2ccc(cc2)C(O)c3ccc(cc3)C4=NN(S=C)N=O)c(Cl)c1O

Adicionar cloreto de isopropilmagnésio (solução 2 M em tetra-hidrofurano, 1,16 mL, 2,31 mmol) a uma solução de 2-cloro-1-(4-iodo-benziloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilanil-oxi-vinil)-benzeno (1,15 g, 2,10 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M) arrefecido até 0 °C. Após 15 minutos, aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora arrefecer a reação até -78 °C. Adicionar hidreto de sódio (dispersão a 60%, 101 mg, 2,52 mmol) a uma solução de 3-(2-oxo-2,3-di-hidro-2H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-benzaldeído (442 mg, 2,10 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M). Sujeitar a solução a ultrassons durante 5 minutos, em seguida adicioná-la via seringa ao reagente de Grignard. Após 30 minutos aquecer a reação até à temperatura ambiente. Extinguir com ácido clorídrico aq 10%. Verter a reação em água salgada e extrair com álcool isopropílico 25%:diclorometano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com metanol:diclorometano para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (142 mg, 14%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,13 (bs, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,92 (m, 2H), 12,19 (bs, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 484,9 (100).

PREPARAÇÃO 134

Síntese de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-iodo-benziloxi)- -fenil]-etanona

Adicionar trifenilfosfina (13,6 g, 51,7 mmol) e DIAD (10,5 g, 51,7 mmol) a uma solução de (3-iodo-fenil)-metanol (11,0 g, 47,0 mmol) e 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (8,77 g, 47,0 mmol) em diclorometano:tetra-hidrofurano (250 mL:250 mL) e agitar. Após 18 horas, concentrar a reação, e carregá-la diretamente sobre sílica. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetona:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (12,2 g, 64%): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 13,14 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 135

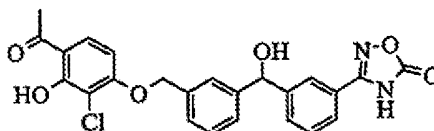
Síntese de 2-cloro-1-(3-iodo-benziloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilanil-oxi-vinil)-benzeno

Adicionar hexametildissilazoteto de sódio (1 M solução em tetra-hidrofurano, 20,2 mL, 20,2 mmol) a uma solução de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-iodo-benziloxi)-fenil]-etanona (3,70 g, 9,19 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) arrefecida até $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 1 hora, adicionar cloreto de trimetilsililo (3,00 g, 27,6 mmol). Após 1 hora, aquecer a reação até à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Verter a reação em bicarbonato de sódio saturado e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Secar em alto vácuo durante a noite para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo

amarelo escuro (5,0 g, 99%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H).

EXEMPLO 102

Síntese de 3-(3-{[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoxime-til)-fenil]-hidroxi-metil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Adicionar cloreto de isopropilmagnésio (solução 2 M em tetra-hidrofurano, 1,01 mL, 2,02 mmol) a uma solução de 2-cloro-1-(3-iodo-benziloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilanil-oxi-vinil)-benzeno (1,00 g, 1,83 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M) arrefecida até 0 °C. Após 15 minutos, aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora, arrefecer até -78 °C. Adicionar hidreto de sódio (dispersão a 60%, 80 mg, 2,01 mmol) a uma solução de 3-(5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldeído (348 mg, 1,83 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1 M). Sujeitar a ultrassons a solução durante 5 minutos em seguida adicioná-la via seringa ao reagente de Grignard. Após 30 minutos, aquecer a reação até à temperatura ambiente. Extinguir com ácido clorídrico aq 10%. Verter a reação em água salgada e extrair com álcool isopropílico 25%:dicloro-metano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com

sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo:hexanos:ácido acético (50%:50%:0,1%) para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (120 mg, 14%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2,61 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (dt, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 12,96 (bs, 1H), 13,13 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 465 (100).

PREPARAÇÃO 136

Síntese de 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida

Aquecer uma solução de ácido 5-bromo-nicotínico (50 g, 248 mmol) em cloreto de tionilo (200 mL) até refluxar. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Dissolver o resíduo em diclorometano (1,0 L). Adicionar piridina (58,7 g, 743 mmol) seguida por hidrocloreto de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (26,6 g, 272 mmol) e agitar. Após 18 horas, adicionar água (1,0 L) e extrair com diclorometano. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o produto mencionado em título na forma de um óleo límpido (59,1 g, 97%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,29 (bs, 3H), 3,57 (bs, 3H), 8,24 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 137**Síntese de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona**

Adicionar *n*-butil-lítio (4,56 mL, 7,30 mmol) a uma solução de (4-bromo-benziloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (2,0 g, 6,64 mmol) em tetra-hidrofurano (60 mL) arrefecida até -78 °C. Após 2 horas, adicionar 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (1,63 g, 6,64 mmol), e deixar a solução aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Após 2 horas, adicionar ácido clorídrico aquoso 1% (60 mL) e agitar. Após 20 minutos, extrair a solução com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo 12,5%:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (1,10 g, 41%): ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 138**Síntese de 5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo**

Adicionar tetraquis(trifenilfosfina)paládio (284 mg, 0,246 mmol) a uma solução de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona (1,0 g, 2,46 mmol) e cianeto de zinco (578 mg, 4,92 mmol) em dimetilformamida (25 mL) e agitar. Purgar a solução com

azoto e aquecer até 80 °C Após 18 horas, adicionar água (100 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo com cromatografia "flash" eluindo com acetato de etilo 12,5%:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (550 mg, 63%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (bs, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 139

Síntese de 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo

Dissolver 5-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (510 mg, 1,45 mmol) em ácido clorídrico aquoso 10% (10 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL) e agitar. Após 1 hora, adicionar bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (325 mg, 94%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

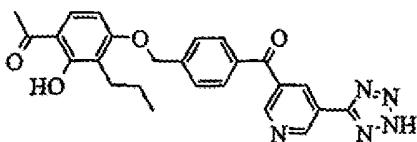
PREPARAÇÃO 140

Síntese de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito na Preparação 14 empregando 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo (325 mg, 1,36 mmol) para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (448 mg, 79%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (bs, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

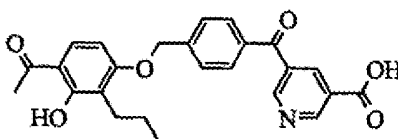
EXEMPLO 103

Síntese de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-benziloxi}-fenil)-etanona



Usando o procedimento geral do Exemplo 1 usando 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (448 mg, 1,08 mmol), azoteto de sódio (703 mg, 10,8 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (1,49 g, 10,8 mmol) para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (338 mg, 66%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (sexteto, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 456 (100).

EXEMPLO 104

Síntese de ácido 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotínico

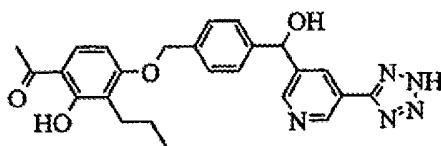
Adicionar hidróxido de lítio (289 mg, 12,06 mmol) a uma solução de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (500 mg, 1,21 mmol) em dioxano (10 mL) e água (10 mL) e agitar. Aquecer solução em refluxo. Após 1 hora arrefecer até à temperatura ambiente, adicionar água (100 mL) e lavar com acetato de etilo. Acidificar com ácido clorídrico aquoso 10% (15 mL), e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por aplicação de ultrassons em éter durante 1 hora. Filtrar o precipitado resultante para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido bege (262 mg, 50%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (bs, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 432 (100).

PREPARAÇÃO 141

**Síntese de 5-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-
-fenil]-hidroxi-metil}-nicotinonitrilo**

Adicionar zinco em pó (5,00 g, 76,5 mmol) a uma solução de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (4,50 g, 10,9 mmol) em ácido acético (70 mL) e agitar vigorosamente. Após 1 hora, arrefecer reação num banho de gelo e adicionar ácido clorídrico 1 N (200 mL). Extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetona:hexanos para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (2,80 g, 62%): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,84 (s, 1H).

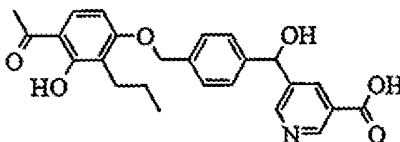
EXEMPLO 105

Síntese de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[5-(2H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-metil}-benziloxi)-3-propil-fenil]-etanona

5-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-nicotinonitrilo (473 mg, 1,14 mmol), azoteto de sódio (738 mg, 11,4 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (1,56 g, 11,4 mmol) para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (170 mg, 33%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,85 (t, 3H), 1,35 (s, 1H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (bs, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,45 (q, 4H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 458 (100).

EXEMPLO 106

Síntese de ácido 5-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-nicotínico



Adicionar hidróxido de lítio (solução aquosa 1 M, 11,4 mL, 11,4 mmol) a uma solução de 5-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-nicotinonitrilo (473 mg, 1,14 mmol) em dioxano (10 mL). Aquecer a reação a 80 °C. Após 2 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e verter em água (50 mL). Lavar a solução com acetato de etilo (25 mL) e desprezar. Acidificar a camada aquosa com ácido clorídrico 10% e extrair com álcool isopropílico 25%:diclorometano 75%. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar

sob pressão reduzida para dar um resíduo. Sujeitar a ultrassons o resíduo em acetonitrilo (10 mL) e filtrar para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido bege (210 mg, 42%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,55-2,59 (m, 5H), 5,22 (bs, 2H), 5,90 (bs, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,43 (q, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 434 (100).

PREPARAÇÃO 142

Síntese de 2-hidroximetil-isonicotinonitrilo

Adicionar persulfato de amônio (70,1 g, 307 mmol) a uma solução de isonicotinonitrilo (16,00 g, 154 mmol) em metanol:água:ácido sulfúrico (275 mL:135 mL:11 mL). Aquecer a solução em refluxo. Após 24 horas, verter a reação em gelo e neutralizar com hidróxido de amônio (70 mL). Extrair a solução com clorofórmio (3x600 mL). Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com acetona:diclorometano (1:6) para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido branco (5,86 g, 28%): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,17 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 143

Síntese de 2-formil-isonicotinonitrilo

Adicionar dióxido de selênio (2,69 g, 24,2 mmol)

a uma solução de 2-hidroxiometil-isonicotinonitrilo (5,86 g, 43,7 mmol) em dioxano (120 mL). Aquecer a reação a 80 °C. Após 4 horas, arrefecer até à temperatura ambiente. Adicionar diclorometano (500 mL) e Celite e agitar. Após 15 minutos, filtrar através de um tampão de sílica eluindo com diclorometano. Concentrar o filtrado sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido laranja (5,30 g, 92%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,19 (dd, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,07 (dd, 1H), 10,01 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 144

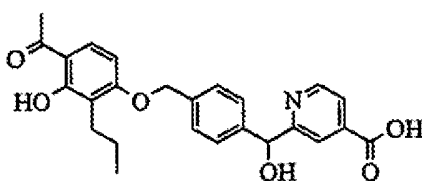
Síntese de 2-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)- -fenil]-hidroxi-metil}-isonicotinonitrilo

Adicionar cloreto de isopropilmagnésio (solução 2 M em tetra-hidrofurano, 2,98 mL, 5,95 mmol) a uma solução de 1-(4-iodo-benziloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilanil-oxi-vinil)-benzeno (3,00 g, 5,41 mmol) em tetra-hidrofurano (0,1M) arrefecida até 0 °C. Após 15 minutos, aquecer a reação até à temperatura ambiente. Após 1 hora, arrefecer a reação até -78 °C. Adicionar uma solução de 2-formil-isonicotinonitrilo (612 mg, 5,95 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) via seringa. Após 1 hora, aquecer a reação até à temperatura ambiente. Adicionar ácido clorídrico 10% (30 mL). Após 5 minutos, verter a reação em água e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com metanol:di-

clorometano seguida por trituração com acetonitrilo para produzir o produto mencionado em título na forma dum sólido branco (1,71 g, 76%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sexteto, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 4,50 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 12,74 (s, 1H).

EXEMPLO 107

Síntese de ácido 2-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-isonicotínico



Adicionar hidróxido de lítio (solução 2 M aquosa, 20,4 mL, 40,8 mmol) a uma solução de 2-{{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-isonicotinonitrilo (1,70 g, 4,08 mmol) em dioxano (40 mL) e agitar. Aquecer a reação em refluxo. Após 4 horas, arrefecer a reação até à temperatura ambiente, acidificar com ácido clorídrico 1 N e extrair com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo. Sujeitar a ultrassons o resíduo em acetonitrilo e filtrar para produzir o produto mencionado em título na forma de um sólido bege (1,60 g, 90%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,46 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s,

2H), 5,82 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (esi negativa) m/z (intensidade rel) 434 (100).

PREPARAÇÃO 145

Síntese de éster de metilo do ácido 3-(4-hidroximetil- -benzil)-benzóico

Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (550 mg, 0,476 mmol) é adicionado a uma mistura de éster de metilo do ácido 3-bromometil-benzóico (3,0 g, 13,09 mmol) e ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico (2,99 g, 19,68 mmol) numa mistura de tolueno (125 mL) e carbonato de sódio 2 M (62 mL). A mistura foi desgaseada, colocada sob azoto e aquecida a 85 °C durante 16 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura é concentrada em vácuo e o resíduo preto é repartido entre bicarbonato de sódio saturado e diclorometano. Após as camadas serem separadas, a camada aquosa é extraída duas vezes mais com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" (tetra-hidrofurano 20% em hexanos) para dar 2,71 g do composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo: MS (m/z): 239 (M-OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,92 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,79 (s, 1H).

Os seguintes compostos são preparados por um procedimento análogo para o acoplamento conforme descrito na Preparação 145.

PREPARAÇÃO 146

Éster de metilo do ácido 4-(3-hidroximetil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-OH)

PREPARAÇÃO 147

Éster de metilo do ácido 3-(3-hidroximetil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-OH)

PREPARAÇÃO 148

Éster de metilo do ácido 4-(4-hidroximetil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-OH)

PREPARAÇÃO 149

3-[(4-Hidroximetil-benzil)-benzonitrilo]

MS (m/z): 206 (M-OH)

PREPARAÇÃO 150

Síntese de éster de metilo do ácido 3-(4-iodometil-benzil)-benzóico

Trifenilfosfina ligada a resina (7,59 g, 22,77 mmol), iodo (5,79 g, 22,81 mmol) e imidazole (1,55 g, 22,76 mmol) em diclorometano (65 mL) são gentilmente agitados durante 1 hora à temperatura ambiente. Uma solução de álcool da Preparação 284 (2,92 g, 11,39 mmol) em

diclorometano (65 mL) é em seguida adicionada, e a agitação é continuada durante mais 1 hora. Os sólidos são removidos por filtração através de Celite. A água-mãe é lavada com bissulfito de sódio saturado, água e água salgada, em seguida seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,24 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Os seguintes compostos são preparados por um procedimento análogo conforme descrito na Preparação 150.

PREPARAÇÃO 151

Éster de metilo do ácido 4-(3-iodometil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-1)

PREPARAÇÃO 152

3-[(4-Iodometil-benzil)]-benzonitrilo

MS (m/z): 206 (M-1)

PREPARAÇÃO 153

Éster de metilo do ácido 3-(3-iodometil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-1)

PREPARAÇÃO 154

Éster de metilo do ácido 4-(4-iodometil-benzil)-benzóico

MS (m/z): 239 (M-1)

PREPARAÇÃO 155

Síntese de éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-benzil]-benzóico

Carbonato de potássio (675 mg, 4,88 mmol) é adicionado a uma solução de 4-acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenol (925 mg, 3,33 mmol) e éster de metilo do ácido 3-(4-iodo-metil-benzil)-benzóico (1,21 g, 3,30 mmol) em acetona (65 mL). A suspensão resultante é aquecida a 50 °C durante 16 horas. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é tomado em diclorometano, lavado com ácido clorídrico 1 N, água salgada, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar um sólido amarelo. Este sólido é dissolvido em diclorometano e forma-se um precipitado branco na adição de acetato de etilo. O sólido branco é separado por filtração e a água-mãe é purificada por cromatografia "flash", eluindo com acetato de etilo 20% em hexanos. Os materiais precipitados e cromatografados são combinados para darem 1,04 g do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido: MS (m/z) 517 ($M+1$), 515 ($M-1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 13,58 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,25 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Os seguintes compostos são preparados por um procedimento análogo conforme descrito na Preparação 155.

PREPARAÇÃO 156

**3-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-fenil]-
-hidroxi-metil}-benzonitrilo**

MS (*m/z*) 500 (M+1)

PREPARAÇÃO 157

**3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-benzil]-
-benzonitrilo**

MS (*m/z*) 484 (M+1)

PREPARAÇÃO 158

**Síntese de éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-
-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

Uma mistura de éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-benzil]-benzóico (417 mg, 0,808 mmol), 2-tributilestananil-piridina (1,72 g, 4,67 mmol), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (111 mg, 0,096 mmol) em tolueno (19 mL) é completamente desgaseada, colocada sob azoto e aquecido a 100 °C durante 16 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada em vácuo. O resíduo assim obtido é purificado por cromatografia "flash" (20% a 40% de acetato de etilo em hexanos) para dar 230 mg do composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo: MS (*m/z*): 468 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,74 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,60 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Os seguintes compostos são preparados por um procedimento análogo conforme descrito na Preparação 158.

PREPARAÇÃO 159

Éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico

MS (*m/z*) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 160

Éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-3-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico

MS (*m/z*) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 161

Éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico

MS (*m/z*) 468 (M+1)

PREPARAÇÃO 162

3-{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo

MS (*m/z*) 457 (M+1)

PREPARAÇÃO 163

Éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico

MS (*m/z*) 473 (M+1)

PREPARAÇÃO 164

**Éster de metilo do ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-
-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

MS (*m/z*) 473 (M+1)

PREPARAÇÃO 165

**Éster de metilo do ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-
-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

MS (*m/z*) 473 (M+1)

PREPARAÇÃO 166

**Éster de metilo do ácido 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-
-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

MS (*m/z*) 473 (M+1)

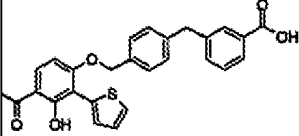
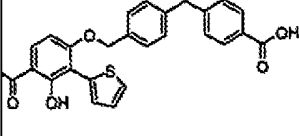
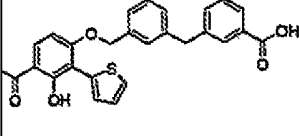
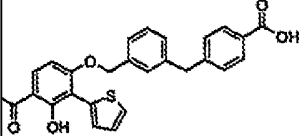
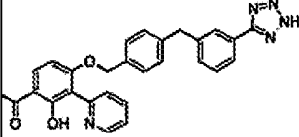
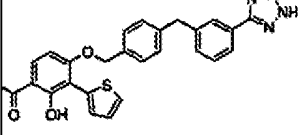
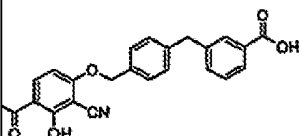
PREPARAÇÃO 167

**Éster de metilo do ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiazol-
-2-il-fenoximetil)-benzil]-benzóico**

MS (*m/z*) 474 (M+1)

EXEMPLOS 107-123

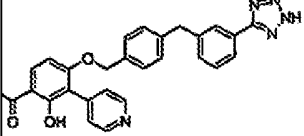
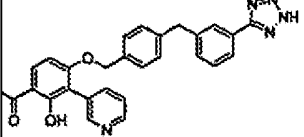
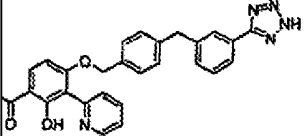
O Exemplos na seguinte tabela são preparados essencialmente conforme descrito inicialmente na Preparação 158, seguido por um procedimento análogo descrito no Exemplo 1 para compostos de fórmula I onde Z é tetrazolilo ou um procedimento análogo descrito no Exemplo 35 para compostos de fórmula I onde Z é ácido carboxílico

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
107	cido 3-[4-(4-cetil-3-idroxi-2-iofen-2-il-enoximetil)-enzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 2,79 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,0 Hz e 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
108	cido 4-[4-(4-cetil-3-idroxi-2-iofen-2-il-enoximetil)-enzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, H), 7,84 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
109	cido 3-[3-(4-cetil-3-idroxi-2-iofen-2-il-enoximetil)-enzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, H), 5,26 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
110	cido 4-[3-(4-cetil-3-idroxi-2-iofen-2-il-enoximetil)-enzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 12,79 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 6H), 7,04 (m, 1H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
111	-(2-Hidroxi-3-iridin-2-il-4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-enzil]-benziloxi)-enil)-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, H), 6,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
112	-(2-Hidroxi-4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-enzil]-benziloxi)-3-iofen-2-il-enil)-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (s, H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 483 (M+1).
113	cido 3-[4-(4-cetil-2-ciano-3-idroxi-enoximetil)-enzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,86 (bs, 1H), 2,58 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57-6,51 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (m/e): 375 (M-CN).

(continuação)

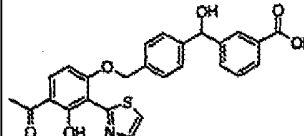
Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
114	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-4-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,2 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 2H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
115	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-2-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (bs, 1H), 8,9 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
116	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iazol-2-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,85 (bs, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 1H); MS (m/e): 460 (M+1).
117	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-3-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
118	ácido 4-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-4-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,24 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
119	ácido 3-[3-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-4-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 6,6 Hz e 1,3 Hz, 2H), 8,1 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
120	ácido 4-[3-(4-cetil-3-hidroxi-2-iridin-4-il-enoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).

(continuação)

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
121	-(2-Hidroxi-3-iridin-4-il-4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi)-enil)-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,65 (bs, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 5H), 7,23 (s, 5H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
122	-(2-Hidroxi-3-iridin-3-il-4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi)-enil)-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1H), 7,66-8,53 (m, 2H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,23 (m, 4H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
123	-(2-Hidroxi-3-iridin-2-il-4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzil]-benziloxi)-enil)-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).

EXEMPLOS 124-126

Os exemplos no quadro seguinte são preparados por um procedimento análogo para o acoplamento conforme descrito na Preparação 158 seguida por um procedimento análogo para a hidrólise de éster conforme descrito no Exemplo 35.

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
124	ácido 3-([4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il)-enoximetil]-enil)-hidroxi-etil}-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 8,03 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,05-6,00 (bs, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 474 (M-1).

(continuação)

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
125	ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-iridin-3-il-enoximetil)-fenil]-hidroxi-etil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,9 (s, 1H), 7,71-8,53 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 68 (M-1).
126	ácido 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-iridin-4-il-enoximetil)-fenil]-hidroxi-etil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (bs, 2H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98-7,92 (bs, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,02 (bs, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 68 (M-1).

EXEMPLOS 127-131

Os exemplos no quadro seguinte são preparados por um procedimento de alquilação análogo conforme descrito na Preparação 155. Seguido por, para compostos de fórmula I onde Z é tetrazolilo, os exemplos são preparados por um procedimento análogo conforme descrito no Exemplo 1 ou, para compostos de fórmula I onde Z é ácido carboxílico, os exemplos são preparados por um procedimento análogo para a desproteção conforme descrito na Preparação 33 seguida por um procedimento análogo para a hidrólise de éster conforme descrito no Exemplo 35.

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
127	3-[[2-Hidroxi-4-[[4-(hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil]-benziloxi)-3-iodifen-3-il-fenil]-etanona		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 2,62 (m, 3H); MS (m/e): 497 (M-1).

(continuação)

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
128	ácido 3-{{[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-tiofen-3-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxietil}-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,44-7,25 (m, 6H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).
129	3-{{[2-Hidroxi-4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil}-benziloxi]-3-íofen-2-il-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,5 (bs, 1H), 7,16-8,10 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 97 (M-1).
130	ácido 3-{{[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxietil}-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,5 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 6H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (bs, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).
131	3-{{[2-Hidroxi-4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil}-benziloxi]-3-íridin-2-il-fenil]-etanona		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,1 (bs, 1H), 7,68-8,60 (m, 1H), 8,12-8,02 (bs, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,03 (bs, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (m/e): 492 (M-1).

EXEMPLOS 132-141

Os exemplos no quadro seguinte são preparados por um procedimento de alquilação análogo conforme descrito na Preparação 155, seguida por um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1 para compostos de fórmula I onde Z é tetrazolilo ou um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 13 para compostos de fórmula I onde Z é ácido carboxílico.

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
132	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-iodo-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,5 (s, 1H), 12,9 (bs, 1H), 8,0 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 501 (M-1).
133	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,90 (bs, 1H), 2,82 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 1,54 (s, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
134	ácido 4-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		2,82 (s, 1H), 12,73 (bs, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,57-2,53 (m, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
135	ácido 4-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-etil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 2,77 (bs, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,0 (s, 3H); MS (m/e): 389 (M-1).
136	ácido 4-[4-(4-cetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 411 (M+1).
137	ácido 3-[4-(4-cetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 13,48 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 527 (M+1).
138	ácido 4-[3-(4-cetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		H-NMR (DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,54-2,47 (m, 5H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).

(continuação)

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos
139	ácido 4-[3-(4-cetil-3-hidroxi-2-etil-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); MS (m/e): 391 (M+1).
140	ácido 4-[3-(4-cetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-benzil]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 409 (M-1).
141	ácido 3-[4-(4-cetil-3-hidroxi-2-etil-fenoximetil)-tiofen-3-il]-benzóico		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 457 (M-1).

PREPARAÇÃO 168**Síntese de N-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamida**

Adicionar acetato de sódio (5,1 g, 62 mmol) a 4-metoxifenoxiacetonitrilo (5,0 g, 31 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (4,3 g, 62 mmol) em metanol (100 mL). Agitar a mistura resultante à temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrar a mistura resultante através de Celite, concentrar, agitar em clorofórmio durante 18 horas e filtrar. Concentrar a solução resultante até ao composto mencionado em título (5,1 g). LC-MS (m/e): 197 (M+1).

PREPARAÇÃO 169
Síntese de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico

Adicionar cloreto de oxalilo (1,25 mL, 14 mmol) a éster de etilo do ácido 4-carboximetil-benzóico (365 mg, 1,75 mmol) em benzeno (11 mL) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente sob gás árgon ao longo dum período de 5 minutos. Agitar a mistura reacional durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrar a mistura reacional até um óleo. Redissolver o óleo em dimetilformamida (10 mL) e *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamidina (380 mg, 1,9 mmol) é adicionado. Agitar a mistura reacional à temperatura ambiente durante 3 horas. Aquecer a mistura reacional até 120 °C e agitar durante 7 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, extinguir a mistura reacional com água e extrair com acetato de etilo (3x). Combinar as camadas orgânicas, lavar com água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 20%/hexano para dar o composto mencionado em título (201 mg, 31%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

PREPARAÇÃO 170

Síntese de éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico

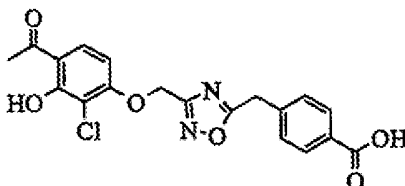
Adicionar metade do nitrato de amónio e cério (IV) (285 mg, 0,52 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (193 mg, 0,52 mmol) em acetonitrilo (9 mL) e água (2,3 mL) à temperatura ambiente. Agitar a mistura reacional à temperatura ambiente durante uma hora e

adicionar a segunda metade do nitrato de amônio e cério (IV) (285 mg, 0,52 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante uma hora adicional, diluir a reação com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, agitar durante 5 minutos, diluir com água e extrair com acetato de etilo (3×). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água salgada, secar sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 50%/hexano para dar o composto mencionado em título (720 mg, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

PREPARAÇÃO 171

Síntese de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico

Adicionar PPh_3 em suporte de polímero (287 mg, 0,86 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico (80 mg, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (8 mL) sob gás árgon à temperatura ambiente. Adicionar 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (115 mg, 0,62 mmol) à mistura, seguida por azodicarboxilato de di-isopropilo (194 μL , 0,86 mmol). Após 1,5 horas à temperatura ambiente, remover o polímero por filtração e concentrar o filtrado. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 30%/hexano para dar o composto mencionado em título (60 mg, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

EXEMPLO 142**Síntese de ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico**

Adicionar ácido clorídrico 1 N (3,6 mL) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (55 mg, 0,13 mmol) em EtOH (1,2 mL) num tubo de micro-ondas. Vedar o tubo e aquecer num reator de micro-ondas a 150 °C durante 30 min. Purificar a mistura reacional por HPLC de inversão de fases usando um gradiente de (H₂O/TFA 0,1%):CH₃CN 90:10 até 20:80 como eluente para dar o composto mencionado em título (17 mg, 33%). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 172**Síntese de éster de etilo do ácido 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico**

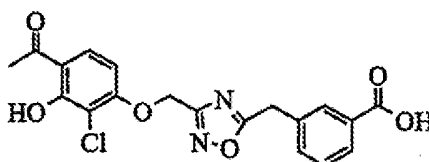
O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-carboximetil-benzóico (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

PREPARAÇÃO 173**Síntese de éster de etilo do ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

PREPARAÇÃO 174**Síntese de éster de etilo do ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

EXEMPLO 143**Síntese de ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico ácido, empregando éster de etilo do ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 175

Síntese de *N*-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina

Adicionar carbonato de sódio (2,0 g, 18,5 mmol) a uma mistura de 3-iodofenilacetonnitrilo (4,5 g, 18,5 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (1,3 g, 18,5 mmol) em EtOH:H₂O 10:1 (11 mL). Aquecer a mistura reacional a 50 °C durante 2 dias. Arrefecer até à temperatura ambiente, em seguida filtrar para remover os sólidos. Concentrar o filtrado para produzir o composto mencionado em título (4,94 g). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

PREPARAÇÃO 176

Síntese de 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole

Adicionar uma solução de anidrido cloroacético (1,5 g, 9 mmol) em tolueno (20 mL) a *N*-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina (2,5 g, 9 mmol) em tolueno anidro (20 mL). Ajustar o balão com um dispositivo de Dean-Stark e aquecer ao refluxo durante 7 h. Concentrar a mistura e

purificar o resíduo por cromatografia "flash" usando tetra-hidrofurano 15%/hexano para dar o composto mencionado em título (1,45 g, 48%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

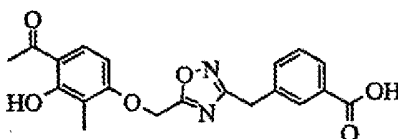
PREPARAÇÃO 177

Síntese de 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)- -[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona

Adicionar carbonato de lítio (49 mg, 0,66 mmol) e 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole (200 mg, 0,60 mmol) a uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona (110 mg, 0,66 mmol) em dimetilformamida anidra (20 mL) 4]oxadiazole (200 mg, 0,60 mmol). Aquecer a mistura reacional a 60 °C durante a noite. Arrefecer a mistura reacional até à temperatura ambiente, verter em H_2O e extrair com éter dietílico (3×). Combinar as camadas orgânicas, lavar com água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar para produzir o composto mencionado em título (150 mg). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

EXEMPLO 144

Síntese de ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico

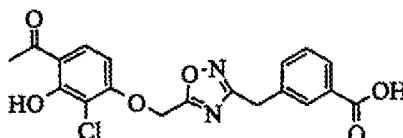


Combinar 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona (150 mg, 0,32 mmol), sulfato de dodecilo e sódio (300 mg, 1,0 mmol), K_2CO_3 (45 mg, 0,32 mmol), 1-butanol (200 μ L) e 1 gota de tolueno em H_2O (4 mL) num recipiente de pressão, em seguida desgasear com Ar durante 5 min. Adicionar $PdCl_2(MeCN)_2$ (18 mg, 0,07 mmol) à mistura reacional. Trocar a atmosfera com monóxido de carbono e aquecer a mistura até 70 °C sob 20 psi de monóxido de carbono. A reação é aquecida até estar completa. Filtrar a mistura preta através de filtro cel. Acidificar o filtrado com ácido clorídrico 5 N até pH=1. Forma-se uma mistura branca leitosa. Adicionar uma pequena quantidade de metanol para induzir a cristalização. Recolher os cristais por filtração para dar o composto mencionado em título (79 mg, 65%). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

PREPARAÇÃO 178

Síntese de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

EXEMPLO 145**Síntese de ácido 3-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico do Exemplo 140 empregando 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 179**Síntese de N-hidroxi-2-(4-iodo-fenil)-acetamidina**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para N-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina, empregando (4-iodo-fenil)-acetonitrilo. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

PREPARAÇÃO 180**Síntese de 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole**

O composto mencionado em título é preparado

essencialmente conforme descrito para 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole, empregando *N*-hidroxi-2-(4-iodo-fenil)-acetamidina. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

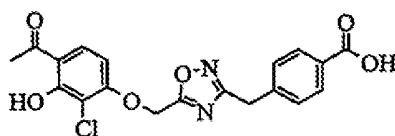
PREPARAÇÃO 181

Síntese de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona e 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

EXEMPLO 146

Síntese de ácido 4-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico do Exemplo 140, empregando 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d,

1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

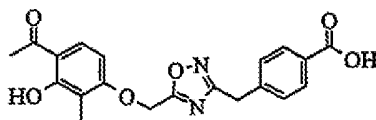
PREPARAÇÃO 182

Síntese de 1-{2-Hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)- -[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole e 1-(2,4-Di-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

EXEMPLO 147

Síntese de ácido 4-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico ácido, empregando 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

PREPARAÇÃO 183**Síntese de *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamidina**

Adicionar acetato de sódio (5,1 g, 62 mmol) a 4-metoxifenoxiacetonitrilo (5,0 g, 31 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (4,3 g, 62 mmol) em metanol (100 mL). Agitar a mistura resultante à temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrar a mistura resultante através de Celite, concentrar, agitar em clorofórmio durante 18 horas e filtrar. Concentrar uma solução resultante até ao composto mencionado em título (5,1 g). LC-MS (m/e): 197 (M+1).

PREPARAÇÃO 184**Síntese de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico**

Adicionar cloreto de oxalilo (1,25 mL, 14 mmol) a éster de etilo do ácido 4-carboximetil-benzóico (365 mg, 1,75 mmol) em benzeno (11 mL) e uma gota de dimetilformamida à temperatura ambiente sob gás árgon ao longo dum período de 5 minutos. Agitar a mistura reacional durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrar a mistura reacional até um óleo. Redissolver o óleo em dimetilformamida (10 mL) e *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamidina (380 mg, 1,9 mmol) é adicionado. Agitar a mistura reacional à temperatura ambiente durante 3 horas. Aquecer a mistura reacional a 120 °C e agitar durante 7 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, extinguir a mistura reacional com água e extrair com acetato de etilo (3×). Combi-

nar as camadas orgânicas, lavar com água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 20%/hexano para dar o composto mencionado em título (201 mg, 31%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

PREPARAÇÃO 185

Síntese de éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico

Adicionar metade do nitrato de amônio e cério (IV) (285 mg, 0,52 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (193 mg, 0,52 mmol) em acetonitrilo (9 mL) e água (2,3 mL) à temperatura ambiente. Agitar a mistura reacional à temperatura ambiente durante uma hora e adicionar a segunda metade do nitrato de amônio e cério (IV) (285 mg, 0,52 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante uma hora adicional, diluir a reação com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, agitar durante 5 minutos, diluir com água e extrair com acetato de etilo (3x). Lavar as camadas orgânicas combinadas com água salgada, secar sobre MgSO_4 e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 50%/hexano para dar o composto mencionado em título (720 mg, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

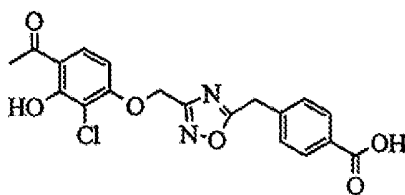
PREPARAÇÃO 186

Síntese de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico

Adicionar PPh_3 em suporte de polímero (287 mg, 0,86 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico (80 mg, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (8 mL) sob gás árgon à temperatura ambiente. Adicionar 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (115 mg, 0,62 mmol) à mistura, seguida por azodicarboxilato de di-isopropilo (194 μL , 0,86 mmol). Após 1,5 horas à temperatura ambiente, remover o polímero por filtração e concentrar o filtrado. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" usando acetato de etilo 30%/hexano para dar o composto mencionado em título (60 mg, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

EXEMPLO 148

Síntese de ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico



Adicionar ácido clorídrico 1 N (3,6 mL) a uma solução de éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (55 mg, 0,13 mmol) em EtOH (1,2 mL) num tubo de micro-ondas. Vedar o tubo e aquecer num reator de micro-ondas a 150 °C durante 30 min. Purificar a mistura reacional por HPLC de inversão de fases usando um gradiente de ($\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 0,1%): CH_3CN 90:10 até 20:80 como eluente para dar o

composto mencionado em título (17 mg, 33%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 187

Síntese de éster de etilo do ácido 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para éster de etilo do ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-carboximetil-benzóico (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

PREPARAÇÃO 188

Síntese de éster de etilo do ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o éster de etilo do ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

PREPARAÇÃO 189

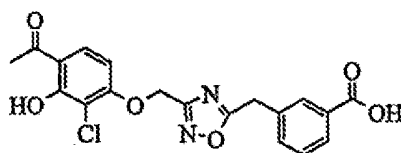
Síntese de éster de etilo do ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico

O composto mencionado em título é preparado

essencialmente conforme descrito para éster de etilo do ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzóico (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

EXEMPLO 149

Síntese de ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico, empregando éster de etilo do ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzóico. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 190

Síntese de N-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina

Adicionar carbonato de sódio (2,0 g, 18,5 mmol) a uma mistura de 3-iodofenilacetonnitrilo (4,5 g, 18,5 mmol) e

hidrocloreto de hidroxilamina (1,3 g, 18,5 mmol) em EtOH:H₂O 10:1 (11 mL). Aquecer a mistura reacional a 50 °C durante 2 dias. Arrefecer até à temperatura ambiente, em seguida filtrar para remover os sólidos. Concentrar o filtrado para produzir o composto mencionado em título (4,94 g). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

PREPARAÇÃO 191

Síntese de 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole

Adicionar uma solução de anidrido cloroacético (1,5 g, 9 mmol) em tolueno (20 mL) a *N*-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina (2,5 g, 9 mmol) em tolueno anidro (20 mL). Equipar o recipiente com um dispositivo de Dean-Stark e aquecer até refluxar durante 7 h. Concentrar a mistura e purificar o resíduo por cromatografia "flash" usando tetra-hidrofurano 15%/hexano para dar o composto mencionado em título (1,45 g, 48%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

PREPARAÇÃO 192

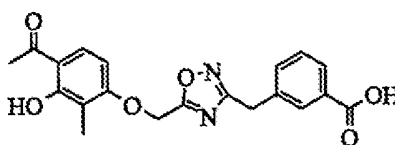
Síntese de 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona

Adicionar carbonato de lítio (49 mg, 0,66 mmol) e 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole (200 mg, 0,60 mmol) a uma solução de 1-(2,4-di-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona (110 mg, 0,66 mmol) em dimetilformamida anidra (20 mL) 4]oxadiazole (200 mg, 0,60 mmol). Aquecer a

mistura reacional a 60 °C durante a noite. Arrefecer a mistura reacional até à temperatura ambiente, verter em H₂O e extrair com éter dietílico (3x). Combinar as camadas orgânicas, lavar com água salgada, secar sobre sulfato de sódio e concentrar para produzir o composto mencionado em título (150 mg). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

EXEMPLO 150

Síntese de ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico



Combinar 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,-4]oxadiazol-5-ilmetoxil]-3-metil-fenil}-etanona (150 mg, 0,32 mmol), sulfato de dodecilo e sódio (300 mg, 1,0 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0,32 mmol), 1-butanol (200 µL) e 1 gota de tolueno em H₂O (4 mL) num recipiente de pressão, em seguida degasear com Ar durante 5 min. Adicionar PdCl₂(MeCN)₂ (18 mg, 0,07 mmol) à mistura reacional. Trocar a atmosfera com monóxido de carbono e aquecer a mistura a 70 °C sob 20 psig de monóxido de carbono. A reação é aquecida até estar completa. Filtrar a mistura preta através de Celite. Acidificar o filtrado com ácido clorídrico 5 N até pH=1. Forma-se uma mistura branca leitosa. Adicionar uma pequena quantidade de metanol para induzir a cristalização. Recolher os cristais por filtração para dar o composto

mencionado em título (79 mg, 65%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

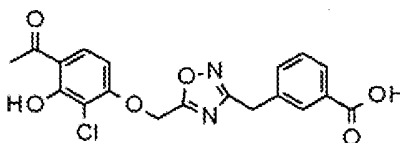
PREPARAÇÃO 193

Síntese de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

EXEMPLO 151

Síntese de ácido 3-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico



O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico do Exemplo 146 empregando 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s,

1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 194

Síntese de *N*-hidroxi-2-(4-iodo-fenil)-acetamidina

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para *N*-hidroxi-2-(3-iodo-fenil)-acetamidina, empregando (4-iodo-fenil)-acetonitrilo. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

PREPARAÇÃO 195

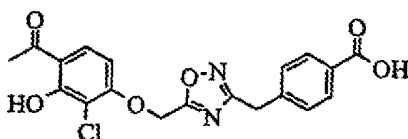
Síntese de 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 5-clorometil-3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole, empregando *N*-hidroxi-2-(4-iodo-fenil)-acetamidina. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

PREPARAÇÃO 196

Síntese de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona

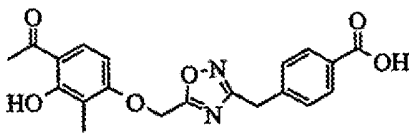
O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)-etanona e 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

EXEMPLO 152**Síntese de ácido 4-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico do Exemplo 146, empregando 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

PREPARAÇÃO 197**Síntese de 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empregando 5-clorometil-3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazole e 1-(2,4-di-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

EXEMPLO 153**Síntese de ácido 4-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico**

O composto mencionado em título é preparado essencialmente conforme descrito para o ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzóico do Exemplo 146, empregando 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-iodo-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

PREPARAÇÃO 198**Síntese de 5-(3-bromofenil)isoxazol-3-ol**

Adicionar uma solução de hidroxiamina (50% em água, 0,50 mL, 16,3 mmol) em água e NaOH (197 mg, 4,92 mmol) a uma solução de 3-(3-bromofenil)propiolato de metilo (980 mg, 4,10 mmol) numa mistura de MeOH e THF (6,0 mL/12,0 mL). Remover o solvente após 2 d. Dissolver o resíduo em água. Ajustar o pH da fase aquosa para 2 e extrair com EtOAc. Secar, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com uma mistura de EtOAc e hexanos (50:50) para produzir o composto

mencionado em título (856 mg, 87%): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 11,54 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, $J=2,0, 1,6$ Hz), 7,87 (ddd, 1H, $J=8,6, 1,6, 0,8$ Hz), 7,75 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,0, 0,8$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,75 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 199

Síntese de ácido 3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)fenilborónico

Adicionar uma solução 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexano (0,60 mL, 1,10 mmol) a uma solução de 5-(3-bromofenil)isoxazol-3-ol (120 mg, 0,50 mmol) e borato de tri-isopropilo (113 mg, 0,60 mmol) numa mistura de tolueno (2,5 mL) e THF (2,5 mL) a -78 °C. Após 1,5 h, aquecer a mistura até -20 °C e adicionar uma solução aquosa 2,0 N de HCl (1 mL). Extrair a mistura com EtOAc após aquecer até à temperatura ambiente. Secar, filtrar e concentrar a camada orgânica até um sólido branco.

PREPARAÇÃO 200

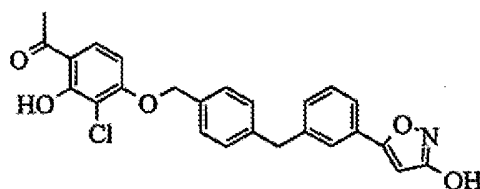
Síntese de 1-(4-(4-(bromometil)benziloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona

Adicionar K_2CO_3 (1,48 g, 10,7 mmol) a uma solução de 1-(3-cloro-2,4-di-hidroxi-fenil)etanona (2,00 g, 10,7 mmol) e 1,4-bis(bromometil)benzeno (2,83 g, 10,7 mmol) em acetona (100 mL). Arrefecer e manipular com uma solução de HCl 10% e EtOAc. Triturar em acetona para remover o material insolúvel. Secar, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" sobre gel de sílica (731 mg,

18%): MS (esi negativa) m/z 368,9 (intensidade rel) (M-H, 55%), 367,0 (45%).

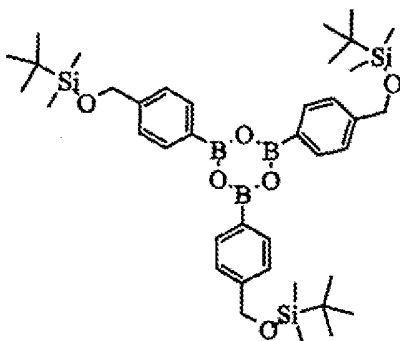
EXEMPLO 154

Síntese de 1-(4-(4-(3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)benzil)-benziloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona



Adicionar 1-(4-(4-(bromometil)benziloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (180 mg, 0,487 mmol) e ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)fenilborónico (218 mg, 1,06 mmol) a uma solução 2,0 M de Na_2CO_3 em água (2,36 mL), dimetoxietano (4,72 mL) e $n\text{-PrOH}$ (4,72 mL). Desgasear a solução. Adicionar tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (123 mg, 0,106 mmol) e desgasear a mistura. Aquecer a mistura a 70 °C durante 12 h. Extinguir a reação com água. Extrair com EtOAc. Secar, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia "flash" sobre gel de sílica produziu o composto mencionado em título (12 mg, 5%): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,61 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 11,34 (s, 1H), 13,13 (s, 1H); MS (APCI-modo neg) m/z (intensidade rel): 448 (M-H, 100%).

PREPARAÇÃO 201

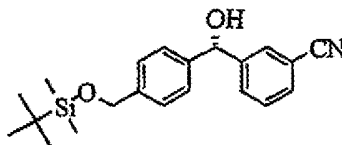
Síntese de 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butildimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano

Combinar (4-bromobenziloxi)-*terc*-butildimetilsilano (390,0 g, 1,29 mol), THF (3,90 L), tolueno (827 mL) e borato de tri-isopropilo (353,0 g, 1,88 mol) num balão de fundo redondo de 12 L à temperatura ambiente. Agitar durante 30 min. Arrefecer a solução até -78 °C. Adicionar *n*-hexil-lítio enquanto se mantém a temperatura da solução <-68 °C. Aquecer até -20 °C. Adicionar a mistura reacional a HCl 2 N (1325 mL). Aquecer a mistura a 0 °C, e agitar durante 30 min. Adicionar acetato de etilo (2,1 L) e agitar a mistura resultante a 0 °C durante 30 min. Separar as camadas e lavar a camada orgânica com 2 L de NaHCO₃ aquoso 5% contendo NaCl (90 g). Concentrar a camada orgânica em vácuo até aproximadamente um volume total de 3 L. Adicionar acetonitrilo (3 L) e concentrar em vácuo até volume total de 3 L. Repetir este processo três vezes. Adicionar acetonitrilo (3 L) e agitar durante a noite à temperatura ambiente. Arrefecer a pasta até 0 °C, agitar durante 30 min e filtrar. Lavar o bolo do filtro com acetonitrilo

(500 mL). Secar o sólido esbranquiçado resultante sob vácuo a 45 °C para produzir o composto mencionado em título: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, $J=8,2$ Hz, 6H), 7,47 (d, $J=8,2$ Hz, 6H), 4,85 (s, 6H), 0,98 (s, 27H), 0,14 (s, 18H).

PREPARAÇÃO 202

Síntese de 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]- - (*S*)-hidroximetil}-benzonitrilo

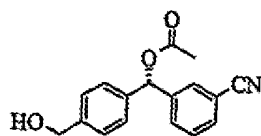


Sob uma purga de azoto, adicionar dietilzinco 1,1 M em tolueno (312,3 mL, 343,5 mmol) a 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboro-xano (30,1 g, 40,4 mmol) à temperatura ambiente e agitar. Após 5 minutos, aquecer até 60 °C e agitar durante a noite. Arrefecer até -10 °C e adicionar via seringa uma mistura de (*R*)-(-)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (6,7 g, 18,7 mmol) em tolueno (70 mL) e agitar 30 minutos. Via seringa, adicionar uma mistura de 3-cianobenzaldeído (12,2 g, 93,3 mmol) em tolueno (40 mL) e continuar a agitação até -10 a -5 °C. Após 4 horas, adicionar uma mistura de ácido acético (59,0 mL, 1030 mmol) e água desionizada (14 mL) à mistura ao longo de 20 minutos. Separar por filtração os sólidos resultantes e lavar com tolueno (50 mL). Lavar o filtrado sequencialmente com HCl 0,5 N (x200 mL), água (x100 mL), NaOH 0,5 N (200 mL) e água (100 mL). Secar a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrar e

concentrar sob pressão reduzida para dar um resíduo cru. Purificar o resíduo por dissolução em acetonitrilo (330 mL) e realização das extrações em heptano (1×66 mL, 5×33 mL). Concentrar a porção de acetonitrilo sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo límpido espesso: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 5,74 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,22 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,49 (t, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H). HPLC-tempo de retenção: 6,3 minutos; coluna Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6×75 mm 3,5-micrómetros. Comprimento de onda 220 nm, temperatura da coluna 30 °C, velocidade de fluxo 2 mL/min, A= H_3PO_4 0,1%/água mili-q, B=acetonitrilo, tempo=0 minuto, A 80%, tempo=0,5 minutos, A 80%, tempo=7 minutos, A 10%, tempo=8 minutos A 10%, tempo=8,5 minutos A 80%, tempo=9 minutos A 80%. Ensaio quiral - tempo de retenção: isómero desejado 7,1 minutos; 95,5% ee; coluna ChiralCell AD-H 46×150 mm, comprimento de onda 240 nm, temperatura da coluna ambiente, velocidade de fluxo 0,8 mL/min. Eluente=3A-etanol 1%, metanol 4%, heptano 95% (v/v), tempo de jato isocrático=15 minutos.

PREPARAÇÃO 203

Síntese de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]- -benzonitrilo



A um recipiente adicionar ácido acético anidrido (10,64 g, 104,20 mmol), trietilamina (11,37 g, 112,35 mmol) e *N,N*-dimetil-4-piridinamina (226,00 mg, 1,85 mmol) a 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(*S*)-hidroximetil}-benzonitrilo (28,35 g, 80,19 mmol) numa solução de acetonitrilo e heptano (280 mL) sob atmosfera de azoto e agitar durante 1 hora à temperatura ambiente para produzir ácido acético 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil-fenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo. A esta solução reacional adicionar HCl 5 N (28 mL, 140 mmol) e agitar durante 2,75 horas à temperatura ambiente. Lavar a solução reacional com heptano (3×320 mL) e transferir para um funil de separação. Adicionar tolueno (476 mL) e água desionizada (320 mL), agitar e separar as camadas. Extrair a camada aquosa com tolueno (320 mL) e combinar as camadas orgânicas. Lavar as camadas orgânicas combinadas com solução saturada de NaHCO₃ (320 mL), água (320 mL), concentrar até volume total de 40 mL por destilação a vácuo. Adicionar tolueno (286 mL) para produzir uma solução do composto mencionado em título. Esta solução pode ser levada ao Passo seguinte sem purificação. HPLC tempo de retenção: 3,69 minutos; coluna Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6×75 mm 3,5-micrómetros. Comprimento de onda 220 nm, temperatura da coluna 30 °C, velocidade de fluxo 2 mL/min, A=H₃PO₄ 0,1%/água mili-q, B=acetonitrilo, tempo=0 minuto, A 80%, tempo=0,5 minutos, A 80%, tempo=7 minutos, A 10%, tempo=8 minutos A 10%, tempo=8,5 minutos A 80%, tempo=9 minutos A 80%.

PREPARAÇÃO 204**Síntese de 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-
-acetoximetil]-benzonitrilo**

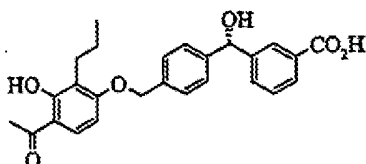
Adicionar trietilamina (8,94 g, 88,39 mmol) a uma solução de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo (20,70 g, 73,58 mmol) em tolueno (~310 mL) a -2 °C sob atmosfera de azoto. Adicionar cloreto de metanossulfonilo (9,69 g, 84,63 mmol) ao longo dum período de 30 minutos e agitar durante 1 hora a 0 °C. Lavar a solução reacional com água (x210 mL), concentrar em vácuo até um total de 75 mL para produzir uma solução do composto mencionado em título, e levar diretamente ao Passo seguinte: HPLC tempo de retenção: 4,52 minutos; coluna Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4,6x75 mm 3,5-micrómetros. Comprimento de onda 220 nm, temperatura da coluna 30 °C, velocidade de fluxo 2 mL/min, A=H₃PO₄ 0,1%/água mili-q, B=acetonitrilo, tempo=0 minuto, A 80%, tempo=0,5 minutos A 80%, tempo=7 minutos A 10%, tempo=8 minutos A 10%, tempo=8,5 minutos A 80%, tempo=9 minutos A 80%.

PREPARAÇÃO 205**Síntese de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-
-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo**

Adicionar 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo (26,45 g, 73,59 mmol) em tolueno (~53 mL) a um recipiente contendo acetona (344 mL), 2',4'-di-hidroxi-3'-propil-acetofenona (12,91 g, 66,47 mmol) e K₂CO₃ (10,21 g, 73,88 mmol) e agitar sob a atmosfera de

azoto. Aquecer a 60 °C durante 6,5 horas. Adicionar 2',4'-di-hidroxi-3'-propil-acetofenona (670 mg, 3,44 mmol) e agitar a suspensão durante 5,5 h. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente e filtrar. Lavar o bolo do filtro com tolueno (3 vol) e concentrar em vácuo até 132 mL. Lavar o concentrado com água desionizada (x132 mL) e depois concentrar em vácuo até 60 mL. Adicionar EtOH absoluto quente (240 mL) e concentrar em vácuo até 234 mL. Adicionar EtOH (66 mL) quente à solução e concentrar até 100 mL. À solução quente, adicionar EtOH absoluto (190 mL), agitar e lentamente arrefecer até à temperatura ambiente. Agitar a suspensão durante 15 horas e filtrar. Lavar o bolo do filtro com EtOH absoluto (34 mL) e secar o sólido resultante num forno a vácuo a 45 °C. Adicionar 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo cristalino seco (24,54 g) e MTBE (123 mL) a um recipiente e aquecer até refluxar durante 10 minutos. Arrefecer a resultante solução até 27 °C antes da adição de heptano (50 mL) gota a gota ao longo de 20 minutos. Agitar a mistura à temperatura ambiente durante duas horas e filtrar. Lavar o bolo do filtro e o recipiente com MTBE/heptano 50/50 e secar num forno a vácuo a 45 °C para produzir o composto mencionado em título: espectro de massa (*m/e*): 456,5 (M⁻); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, 7 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8 Hz), 7,42 (d, 2H, J=8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J=8 Hz), 5,21 (s, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42-1,49 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=7 Hz), ppm.

EXEMPLO 155

Síntese de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico

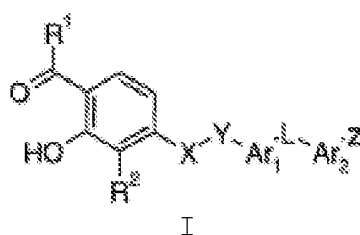
A um recipiente sob atmosfera de azoto adicionar 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi-metil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo (19,40 g, 42,40 mmol) e água DI (390 mL). Aquecer a suspensão até 60 °C e agitar durante 30 minutos. Adicionar KOH (16,86 g, 255,32 mmol) e aquecer o recipiente a 101 °C durante 22,5 horas. Arrefecer a solução até 36 °C e acidificar com HCl 5 N (59,4 mL, 296,8 mmol) ao longo de 30. Arrefecer a mistura até 25 °C ao longo de 1 hora e filtrar. Lavar o bolo e o recipiente com água desionizada (3x100 mL). Colocar o bolo do filtro num forno a vácuo a 45 °C durante 24 horas. Adicionar o sólido seco a um recipiente com EtOH absoluto (278 mL) e agitar em refluxo durante 30 min. Arrefecer a suspensão até à temperatura ambiente e adicionar água desionizada (278 mL) gota a gota ao longo de 25 minutos. Agitar a suspensão durante 1 hora à temperatura ambiente e filtrar. Lavar o recipiente e o bolo com EtOH aquoso 50% (20 mL) e secar num forno a vácuo a 45 °C durante a noite para produzir o composto mencionado em título. Espetro de massa (m/e): 433,5 (M⁻); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 0,84 (t, 3H, J=7 Hz), 1,45 (q, 2H, J=7 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 2H), 5,19

(s, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,36-7,43 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 12,90 (s, 1H) ppm; ponto de fusão (DSC começo)=198,35 °C

Lisboa, 23 de Março de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I



em que

R^1 é metilo ou etilo;

R^2 é selecionado do grupo constituído por metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fluoro, cloro, iodo, fenilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, CN, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-tiazolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo e 4-piridinilo;

X é selecionado do grupo constituído por O, S, SO₂, NH e NCH₃;

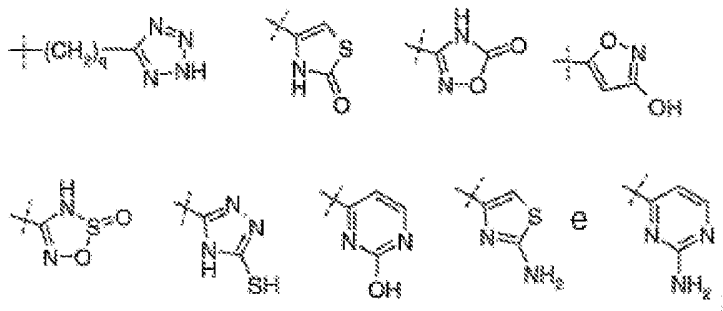
Y é metileno;

Ar₁ é fenileno ou 1,2,4-oxadiazole-3,5-diilo;

Ar₂ é selecionado do grupo constituído por fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno e piridinadiilo;

L é selecionado do grupo constituído por CH₂, CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O e CH=CH₂;

Z é selecionado do grupo constituído por (CH₂)_nCOOH,



n é 0; e

q é 0;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que X é O.

3. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é metilo.

4. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R² é metilo, propilo, trifluorometilo ou cloro.

5. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Ar₁ é fenileno.

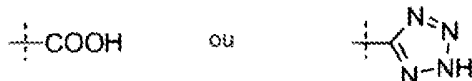
6. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Ar₂ é fenileno ou piridinadiilo.

7. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Ar₂ está ligado na posição 1-3.

8. Um composto de acordo com a Reivindicação 1,

em que L é -CH(OH)-, -CH(F)- ou -CH₂-.

9. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Z é



10. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 selecionado do grupo constituído por

ácido (+)-3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (isómero 1) e

ácido (-)-3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzóico (isómero 2).

11. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 que é ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi-metil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico.

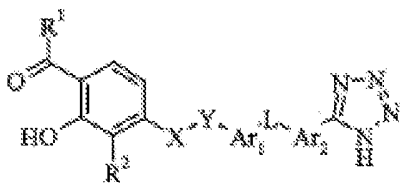
12. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-11 e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-11 para uso como um medicamento.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-11 para uso no tratamento de enxaqueca.

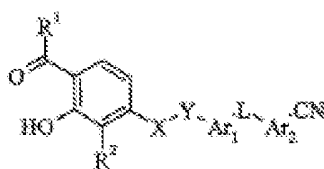
15. Um processo para a preparação do composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , L e Ar_2 são definidos como na Reivindicação 1 compreendendo o Passo selecionado de

(A) para um composto de fórmula I onde Z é tetrazolilo,



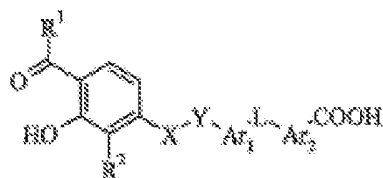
I, Z é tetrazolilo

a cicloadição dum composto de fórmula II onde R^{10} é ciano com um reagente azoteto;



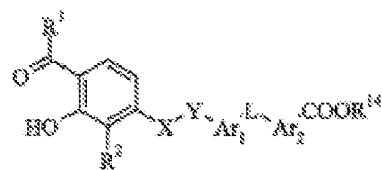
II, R^{10} é ciano

(B) para um composto de fórmula I onde Z é COOH,



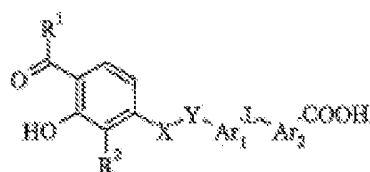
I, Z é COOH

a hidrólise dum composto de fórmula II em que R^{10} é $COOR^{14}$ e R^{14} é selecionado do grupo constituído por alquilo C_1-C_5 , fenilo e benzilo;



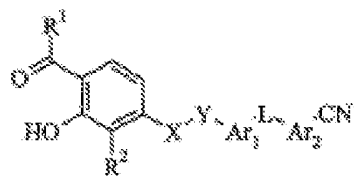
II

(C) para um composto de fórmula I onde Z é COOH,



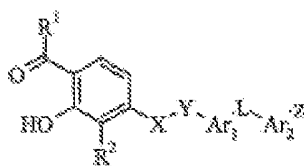
I, Z é COOH

a hidrólise dum composto de fórmula II onde R¹ é ciano; e



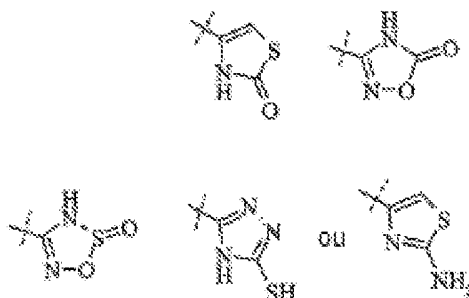
II, R¹ é ciano

(D) para um composto de fórmula I

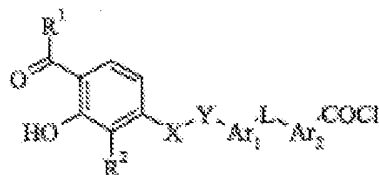


I

onde Z é



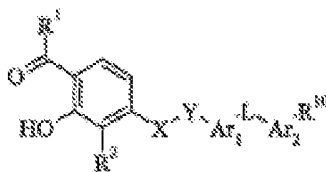
a ciclocondensação dum composto de fórmula II onde R^{10} é um haleto de acilo tal como o cloreto de acilo;



II, R^{10} é cloreto de acilo

após o que, quando um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula I é requerido, ele é obtido por reação do ácido de fórmula I com uma base fisiologicamente aceitável ou por reação de um composto básico de fórmula I com um ácido fisiologicamente aceitável ou por qualquer outro procedimento convencional.

16. Um composto de fórmula II



II

em que

R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 e L são definidos como na

Reivindicação 1;

e

R^{10} é CN ou $COOR^{14}$ no qual R^{14} é selecionado do grupo constituído por alquilo C_1-C_5 , fenilo e benzilo.

17. Um composto de acordo com a Reivindicação 16 em que R^{14} é metilo.

18. Um processo para a preparação de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, compreendendo

(i) alquilação de 2,4-di-hidroxi-3-propil-acetofenona com 3-[4-(metano-sulfoniloximetilfenil)-(5)-acetoximetil]-benzonitrilo na presença de carbonato de potássio para produzir 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo;

(ii) hidrólise de 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil}-benzonitrilo na presença de hidróxido de potássio em que a reação de hidrólise é seguida por acidificação com ácido clorídrico para produzir o ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}benzóico;

após o que, quando um sal farmaceuticamente aceitável de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico é requerido, ele é obtido por reação de ácido 3-{[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzóico com

uma base fisiologicamente aceitável ou por qualquer outro procedimento convencional.

19. O processo de acordo com a Reivindicação 18 em que o 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo de partida é preparado usando um processo compreendendo

(i) arilação enantiosseletiva de 3-cianobenzaldeído com 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano na presença de um dialquilzinco e catalisador quiral em que o dialquilzinco é dietilzinco; e o catalisador quiral é (*R*)-(-)-2-piperidino-1,1,2-trifenil-etanol para produzir 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(S)-hidroximetil}-benzonitrilo;

(ii) acilação de 3-{[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(S)-hidroximetil}-benzonitrilo com anidrido acético e depois disso hidrolisação do grupo 4-(*terc*-butil-dimetilsilanilo com ácido clorídrico para produzir 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

(iii) sulfonação de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo com cloreto de metanossulfonilo para produzir 3-[4-(metanossulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

20. Um composto que é 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

PE1817301

- 9 -

Lisboa, 23 de Março de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 63066004 P
- US 6194432 B1
- US 5977177 A
- US 4853398 A
- EP 28063 A1
- GB 2058785 A
- WO 2001056990 A2
- US 6800851 B2
- WO 2004018386 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Schoepp ; Bockaert ; Sladeczek. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1990, vol. 11, 508
- McDonald ; Johnson. *Brain Research Reviews*, 1990, vol. 15, 41
- Ozawa ; Kamiya ; Tsuzuki. *Prog. Neurobio.*, 1998, vol. 54, 581
- Schoepp ; Goldworthy ; Johnson ; Salhoff ; Baker. *J. Neurochem.*, 1994, vol. 63, 768
- Ito et al. *Neurorep.*, 1992, vol. 3, 1013
- Monn et al. *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 528
- Schoepp et al. *Neuropharmacol.*, 1997, vol. 36, 1
- Schoepp. *Neurochem. Int.*, 1994, vol. 24, 439
- Schoepp ; Jane ; Monn. *Neuropharmacol.*, 1999, vol. 38, 1431
- Monaghan. *Bridges and Colman. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1989, vol. 29, 385-402
- Schoepp ; Sacann. *Neurobio. Aging*, 1994, vol. 15, 261-263
- Meldrum ; Garthwaite. *Tr. Pharmacol. Sci.*, 1990, vol. 11, 373-387
- Back, M. *Life Sciences*, 2002, vol. 71, 611-622
- Kemp, J.P. *Amer. J. Resp. Med.*, 2003, vol. 2, 139-156
- Criticos, P.S. ; S.P. Peters ; N.F. Adkinson ; R.M. Naclerio ; E.C. Hayes ; P.S. Norman ; L.M. Lichtenstein. *N. Eng. J. Med.*, 1984, vol. 310, 1626
- Achterrath-Tuckermann, U. ; Th. Simmet ; W. Luck ; I. Szelenyi ; B. A. Peskar. *Agents and Actions*, 1988, vol. 24, 217
- Shin, M. H. ; F. M. Baroddy ; D. Proud ; A. Kagey-Sobotka ; L. M. Lichtenstein ; M. Naclerio. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, vol. 22, 289
- Brown, F. J. et al. *J. Med. Chem.*, 1989, vol. 32, 807-826
- Pinkerton, A. B. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 14, 5329-5332
- Pinkerton, A. B. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 14, 5867-5872
- Stereochemistry of Organic Compounds. Wiley, 1994
- J. Jacques ; A. Collet ; S. H. Wilen. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions.*, Wiley, 1991
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. Wiley-VCH, 2002
- T.W. Greene ; P.G.M. Wuts. *Protective Groups In Organic Synthesis.* John Wiley & Sons, 1999
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1990
- Desai ; Burnett ; Mayne ; Schoepp. *Mol. Pharmacol.*, 1995, vol. 48, 648-657
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™). American Psychiatric Association, 1994
- Schoepp, D.D. ; Jane, D.E. ; Monn, J.A. *Neuropharmacology*, 1999, vol. 38, 1431-1476
- Dorland's Medical Dictionary. W. B. Saunders Company, 1962
- Phebus et al. *Life Sci.*, 1987, vol. 61 (21), 2117-2126
- Davis. *Psychopharmacol.*, 1979, vol. 62, 1
- Davis. *Behav. Neurosci.*, 1986, vol. 100, 814
- Davis. *Tr. Pharmacol. Sci.*, 1992, vol. 13, 35
- Epilepsy: A comprehensive textbook. Lippincott-Raven, 1997
- G. Batu ; R. Stevenson. *J. Org. Chem.*, 1979, vol. 44, 3943