

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

(21) **PI0618335-2 A2**

(22) Data de Depósito: 07/11/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



★ B R P I 0 6 1 8 3 3 5 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07D 263/32 2006.01
C07D 263/46 2006.01
C07D 277/22 2006.01
C07D 277/36 2006.01
C07D 417/12 2006.01
A61K 31/421 2006.01
A61K 31/426 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE PPAR**

(30) Prioridade Unionista: 07/11/2005 US 60/734,683

(73) Titular(es): IRM LLC

(72) Inventor(es): Christopher Cow, Mihai Azimioara, Robert Eppe, Ross Russo, Xing Wang, Yongping Xie

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006043342 de 07/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/056366 de 18/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE PPAR. A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade das famílias de Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE PPAR**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para Pedido de Patente Provisório dos Norte-americanos Número 60/734,683, depositado em 07 de novembro de 2005. A descrição total deste pedido é incorporada aqui por referência em sua totalidade e para todos os propósitos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

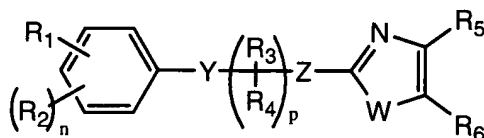
A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de empregar tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com a atividade das famílias de Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma (PPAR).

15 ANTECEDENTES

Receptores Ativados de Proliferador de Peroxissoma (PPARs) são membros da superfamília de receptor de hormônio nuclear, que são expressão de gene regulador dos fatores de transcrição ativada por ligante. Certos PPARs são associados com diversos estados de doença incluindo dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose, aterogênese, hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doenças vasculares, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, inflamação, artrite, câncer, Mal de Alzheimer, distúrbios da pele, doenças respiratórias, distúrbios oftálmicos, IBDs (doença do intestino irritável), colite ulcerativa e doença de Crohn. Conseqüentemente, moléculas que modulam a atividade de PPARs são úteis como agentes terapêuticos no tratamento de tais doenças.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de Fórmula I:



em que

n é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

p é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

Y é selecionado de O, S, NR_{7a} e $\text{CR}_{7a}\text{R}_{7b}$; em que R_{7a} e R_{7b} são

5 independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

Z é selecionado de $\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b}$ e S; em que R_{8a} e R_{8b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

W é selecionado de O e S;

R_1 é selecionado de $-\text{X}_1\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{X}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{X}_1\text{SCR}_9\text{R}_{10}\text{X}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$ e $-\text{X}_1\text{OCR}_9\text{R}_{10}\text{X}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$; em que X_1 e X_2 são independentemente selecionados de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; e R_9 e R_{10} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi; ou R_9 e R_{10} juntamente com o átomo de carbono ao qual R_9 e R_{10} são ligados formam C_{3-12} cicloalquila; e R_{11} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; cada

15 R_2 é independentemente selecionado de halo, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-6} alquenila, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14a}$ e $\text{NR}_{14a}\text{R}_{14b}$; em que R_{14a} e R_{14b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

25 R_5 e R_6 são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-13} heteroarila;

em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila de R_5 e R_6 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila, C_5 -

$_{13}$ heteroarila, $-XS(O)_{0-2}R^{12}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{13}$, $-XNR^{12}R^{12}$, $-XNR^{12}S(O)_{0-2}R^{12}$, $-XNR^{12}C(O)R^{12}$, $-XC(O)NR^{12}R^{12}$, $-XNR^{12}C(O)R^{13}$, $-XC(O)NR^{12}R^{13}$, $-XC(O)R^{13}$, $-XNR^{12}XR^{13}$ e $-XOXR^{13}$; em que qualquer substituinte de arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila é também opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; em que X é uma ligação ou C_{1-4} alquilenos; R^{12} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e R^{13} é selecionado de C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R^{13} é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; com a condição de que ou R_5 ou R_6 , porém não ambos R_5 e R_6 , devem ser hidrogênio ou metila; e os derivados de N-óxido, derivados de pró-fármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros destes; e os sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, hidratos) de tais compostos.

Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que contém um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros destes; ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em mistura com um ou mais excipientes adequados.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar uma doença em um animal em que a modulação de atividade de PPAR pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia das doenças, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal em que a atividade de PPAR contribui para a

patologia e/ou sintomalogia da doença.

Em um quinto aspecto, a presente invenção fornece um processo para preparar compostos de Fórmula I e os derivados de N-óxido, derivados de pró-fármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros destes, e os sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

"Alquila" como um grupo e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo, alquila halo-substituída e alcóxi, podem ser de cadeia linear, ou ramificada. C₁₋₆alcóxi inclui, metóxi, etóxi, e similares. Alquila halo-substituída inclui trifluorometila, pentafluoroetila, e similares.

"Arila" significa uma montagem de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo seis a dez átomos de carbono de anel. Por exemplo, arila podem ser fenila ou naftila, preferivelmente fenila. "Arieno" significa um radical divalente derivado de um grupo arila. "Heteroarila" é como definido para arila onde um ou mais dos membros de anel são um heteroátomo. Por exemplo, heteroarila inclui piridila, indolila, indazolila, quinoxalinila, quinolinila, benzofuranila, benzopiranila, benzotiofiranila, benzo[1,3]dioxol, imidazolila, benzo-imidazolila, pirimidinila, furanila, oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, tienila, etc. "C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquila" significa uma arila, como descrito acima, conectada por meio de um agrupamento alquilenos. Por exemplo, C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquila inclui fenetila, benzila, etc.

"Cicloalquila" significa uma montagem de anel policíclico monocíclico, bicíclico fundido ou em ponte saturado ou parcialmente insaturado contendo o número indicado de átomos de anel. Por exemplo, C₃₋₁₀cicloalquila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc. "Heterocicloalquila" significa cicloalquila, como definido neste pedido, contanto que um ou mais dos carbonos de anel indicados, sejam substituídos por uma porção selecionada de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-, em que R é hidrogênio, C₁₋₄alquila ou um grupo de proteção de nitrogênio. Por exemplo, C₃₋₈heterocicloalquila como usado neste pedido para descrever

compostos da invenção inclui morfolino, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ila, etc.

"Halogênio" (ou halo) preferivelmente representa cloro ou flúor, porém pode também ser bromo ou iodo.

- 5 "Tratar", "tratando" e "tratamento" refere-se a um método de aliviar ou abater uma doença e/ou seus sintomas acompanhantes.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS

- 10 A presente invenção fornece compostos, composições e métodos para o tratamento de doenças em que a modulação de atividade de PPAR pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomalogia das doenças, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I.

Em uma modalidade, com referência a compostos de Fórmula I, n é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

- 15 P é selecionado de 0, 1 e 2;

Y é selecionado de O e S;

Z é selecionado de $CR_{8a}R_{8b}$ e S; em que R_{8a} e R_{8b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

W é selecionado de O e S;

- 20 R_1 é selecionado de $-X_1CR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$, $-X_1SCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$ e $-X_1OCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$; em que X_1 e X_2 são independentemente selecionados de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; e R_9 e R_{10} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi; ou R_9 e R_{10} juntamente com o átomo de carbono ao qual R_9 e R_{10} são ligados formam C_{3-12} cicloalquila; e R_{11} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; cada

- 25 R_2 é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-C(O)R_{14a}$ e $NR_{14a}R_{14b}$; em que R_{14a} e R_{14b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;
- 30

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

R_5 é C_{6-10} arila opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila, C_{5-13} heteroarila e $-XNR^{12}R^{12}$; em que R^{12} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e

R_6 é selecionado de hidrogênio e metila.

Em outra modalidade, R_1 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{CR}_5\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCR}_5\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SCR}_5\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CR}_5\text{R}_6\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ e $-\text{CR}_5\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$; em que R_5 e R_6 são independentemente selecionados de hidrogênio, metila, metóxi e etóxi; ou R_5 e R_6 juntamente com o átomo de carbono ao qual R_5 e R_6 são ligados formam ciclopentila.

Em outra modalidade, cada R_2 é independentemente selecionado de metila, etila, ciclopropila, metóxi, furanila, fenila, piridinila, tienila, pirrolidinila e benzo[1,3]dioxolila; em que a referida piridinila ou fenila de R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, metil-carbonila, dimetil-amino, metóxi, metóxi halo-substituído, metil-tio, etenila, hexenila e propilóxi.

Os compostos preferidos de Fórmula I são selecionados de: ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido 2-metil-2-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido (2-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido ($\pm$)-2-metóxi-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido (3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-

- acético; ácido 2-metil-2-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido (2-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{2-metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido 3-(2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 3-(2-ciclopropil-5-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 3-(4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 2-metil-2-(3-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido (±)-2-metil-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido (±)-3-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-butírico; ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido 2-(2,3-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; ácido (±)-2-etóxi-3-(2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propilsulfanil}-fenóxi)-2-metil-propiónico; ácido (2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propilsulfanil}-fenóxi)-acético; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; ácido (3-metóxi-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-metóxi-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (±)-3-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-2-etóxi-propiónico; ácido 3-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-2,2-dimetil-propiónico; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-

- trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico; ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético;
- 5 ácido (2-metil-4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (4-{2-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido {2-metil-4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-
- 10 metil-4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (4-{3-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido {2-metil-4-[3-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-propóxi]-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético;
- 15 ácido (2-metil-4-{4-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (4-{4-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido {2-metil-4-[4-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-butóxi]-fenóxi)-acético;
- 20 ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido {5-ciclopropil-2-metil-4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi)-acético; ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido {3-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético;
- 25 ácido (3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido {2-ciclopropil-3-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético;
- 30 ácido {4-ciclopropil-3-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido 2-metil-2-

- (4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-propiãoico; ácido 2-metil-2-{4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi}-propiãoico; ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-propiãoico; ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-trifluorometóxi-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-metilsulfanil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-5-vinil-fenóxi}-acético; ácido {5-hex-1-enil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {5-furan-3-il-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {5-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-propóxi-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {3'-cloro-4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {5-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4'-acetil-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4'-dimetilamino-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-metil-5-tiofen-2-il-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-metilsulfanil-6-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {3'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-metil-5-pirrolidin-1-il-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido (±)-(4'-metóxi-4-metil-6-{1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido (4'-metóxi-4-metil-6-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-5-vinil-fenóxi)-acético; ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4'-metóxi-6-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4-metil-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4'-metóxi-4-metil-6-(4-p-tolil-tiazol-2-ilmetóxi)-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {6-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {6-[4-(4-dietilamino-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi}-acético;

ácido {6-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido [6-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi]-acético; ácido [4'-metóxi-4-metil-6-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-ilmetóxi)-bifenil-3-ilóxi]-acético; ácido {4'-metóxi-6-[4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4-metil-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {5-ciclopropil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {5-etil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido [4-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-etóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; e ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico.

Além disso, os compostos preferidos de Fórmula I são detalhados nos Exemplos, *infra*.

FARMACOLOGIA E UTILIDADE

Compostos da invenção modulam a atividade de PPARs e, como tal, são úteis para tratar doenças ou distúrbios em que PPARs contribui para a patologia e/ou sintomalogia da doença. Esta invenção também fornece compostos desta invenção para uso na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou distúrbios em que PPARs contribui para a patologia e/ou sintomalogia da doença.

Tais compostos podem, portanto, ser empregados para o tratamento de profilaxia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose, aterogênese, hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, hipercolesteremia, infarto do miocárdio, doenças vasculares, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, caquexia, Síndrome de emaciação por HIV, inflamação, artrite, câncer, Mal de alzheimer, anorexia, anorexia nervosa, bulimia, distúrbios da pele, doenças respiratórias, distúrbios oftálmicos, IBDs (doença do intestino irritável), colite ulcerativa e doença de Crohn. Preferivelmente para o tratamento de profilaxia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose, aterogênese, hipertrigliceridemia, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, inflamação, câncer, distúrbios da pele, IBDs (doença do intestino irritável), colite ulcerativa e doença de Crohn.

Compostos da invenção podem também ser empregados para tratar enfermidade crítica a longo prazo, aumentar a massa muscular e/ou força muscular, aumentar a massa corporal magra, manter a força e função muscular no idoso, realçar a resistência muscular e função muscular, e re-

5 verter ou prevenir a fragilidade no idoso.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados em mamíferos como agentes hipoglicêmicos para o tratamento e prevenção de condições em que tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia e resistência à insulina estão implicadas, tal como diabetes do tipo 1 e

10 tipo 2, Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM), Tolerância à glicose prejudicada (IGT), Glicose em Jejum Prejudicada (IFG), e Síndrome X. Preferivelmente diabetes tipo-1 e tipo-2, Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM), Tolerância à glicose prejudicada (IGT) e Glicose em Jejum Prejudicada (IFG).

De acordo com os anteriores, a presente invenção também fornece um método para prevenir ou tratar quaisquer das doenças ou distúrbios descritos acima em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade tera-

15 peuticamente eficaz (Vide, "*Administração e Composições Farmacêuticas*", *infra*) de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Para qualquer dos usos acima, a dosagem requerida variará dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada e o efeito desejado. A presente invenção também refere-se a: i) um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uso como um

20 medicamento; e ii) o uso de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para a fabricação de um medicamento para prevenir ou tratar quaisquer das doenças ou distúrbios descritos acima.

25

ADMINISTRAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Em geral, compostos da invenção serão administrados em

30 quantidades terapeuticamente eficazes por meio dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, ou sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar

- amplamente dependendo da severidade da doença, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado e outros fatores. Em geral, resultados satisfatórios são indicados para serem obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma
- 5 dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, seres humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente ativo.
- 10 Compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer rotina convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, un-
- 15 güentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou supositório. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção em forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável em uma associação com pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de uma maneira convencional por métodos de misturação, granulação ou revestimento. Por exemplo, composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol;
- 20 para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, sílicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado, d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, aromatizantes e adoçantes.
- 25 As composições injetáveis podem ser soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e os supositórios podem ser preparados de emulsões ou suspensões graxas. As composições podem ser esterilizadas e/ou contêm adjuvan-
- 30

tes, tal como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar na passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de reforço, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle da taxa para liberar o composto para a pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada em um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo à pele. Formulações transdérmicas matriz podem também ser usadas. Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e olhos, são preferivelmente soluções aquosas, ungüentos, cremes ou géis bem-conhecidos na técnica. Tais podem conter agentes solubilizantes, estabilizantes, de tonicidade, realçadores, tampões e conservantes.

Esta invenção também refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como descrito aqui em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos da invenção podem ser administrado em quantidades terapêuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas).

Desse modo, a presente invenção também refere-se a combinações farmacêuticas, tal como uma preparação combinada ou composição farmacêutica (combinação fixa), compreendendo: 1) um composto da invenção como definido acima ou um sal farmacêuticamente aceitável deste; e 2) pelo menos um ingrediente ativo selecionado de:

a) agentes antidiabéticos, tais como insulina, derivados de insulina e Miméticos; secretagogos de insulina tal como as sulfoniluréias, por

exemplo, glipizida, gliburida e amarila; ligantes de receptor de sulfoniluréia insulínótropicos tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; sensibilizante de insulina tal como inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligantes de RXR tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de co-transportador de glicose dependente de sódio tal como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tais como BAY R3401; biguanidas tal como metformina; inibidores de alfa-glicosidase tal como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), Análogos de GLP-1 tais como Exendina-4 e miméticos de GLP-1; inibidores de DPPIV (dipeptidil peptidase IV) tal como DPP728, LAF237 (vildagliptina - Exemplo 1 de WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A; um rompedor de AGE; um derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona, ou ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benzenossulfonil}-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico descritos no pedido de patente WO 03/043985, como composto 19 de Exemplo 4, um agonista de PPAR γ tipo não-glitazona, por exemplo, GI-262570;

b) agentes hipolipidêmicos tal como inibidores de coenzima A 3-hidróxi-3-metil-glutarila (HMG-CoA) redutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; inibidores de esqualeno sintase; FXR (receptor de farnesoid X) e ligantes de LXR (receptor X de fígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) um agente antiobesidade ou agente regulador de apetite tal como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina ou ecopipam, efedrina, pseudoefedrina ou antagonistas de receptor de canabinóide;

d) agentes anti-hipertensivos, por exemplo, diuréticos de alça tal como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; diuréticos tais como deriva-

- dos de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE) tal como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana de Na-K-ATPase tal como digoxina; inibidores de neutralendopeptidase (NEP) por exemplo, tiorfan, terteo-tiorfan, SQ29072; Inibidores de ECE por exemplo, SLV306; Inibidores ACE/NEP tal como omapatrilat, sampatrilat e fasidotril; antagonistas de angiotensina II tal como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; inibidores de renina tal como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; bloqueadores de β -adrenérgico receptor tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tal como digoxina, dobutamina e Milrinona; bloqueadores de canal de cálcio tal como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de sintase de aldosterona;
- 5 e) um composto de aumento de HDL;
- f) modulador de absorção de colesterol tal como Zetia® e KT6-971;
- 20 g) análogos de Apo-A1 e Miméticos;
- h) inibidores de trombina tal como Ximelagatran;
- i) inibidores de aldosterona tal como anastrazol, fadrazol, eplerenona;
- 25 j) inibidores de agregação de plaqueta tal como aspirina, bissulfato de clopidogrel;
- k) estrogênio, testosterona, um modulador de receptor de estrogênio seletivo, um modulador de receptor de androgênio seletivo;
- l) um agente quimioterapêutico tal como inibidores de aromatase por exemplo, femara, antiestrogênios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes ativos de microtúbulo, agentes de alquilação, antimetabólitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos diminuindo a atividade de proteína cinase tal como um inibidor de tirosina cinase
- 30

receptora de PDGF preferivelmente Imatinib ({ N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina }) descrito no pedido de patente Europeu EP-A-0 564 409 como Exemplo 21 ou 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-

5 ilamino)-benzamida descritos no pedido de patente WO 04/005281 como Exemplo 92; e

m) um agente de interação com um receptor de 5-HT₃ e/ou um agente que interage com receptor 5-HT₄ tal como tegaserod descrito na Patente norte-americana nº 5510353 como Exemplo 13, maleato de hidrogênio
10 de tegaserod, cisaprida, cilansetron;

ou, em cada caso um sal farmaceuticamente aceitável deste; e opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

Os parceiros de combinação mais preferidos são tegaserod, imatinib, vildagliptina, metformina, um derivado de tiazolidona (glitazona) tal
15 como pioglitazona, rosiglitazona, ou ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benzenossulfonil}-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico, um ligante receptor de sulfoniluréia, aliskiren, valsartan, orlistat ou uma estatina tal como pitavastatina, sinvastatina, fluvastatina ou pravastatina.

Preferivelmente as combinações farmacêuticas contêm uma
20 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção como definido acima, em uma combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico como descrito acima, por exemplo, cada qual em uma dose terapêutica eficaz como reportado na técnica. Parceiros de combinação (1) e (2) podem ser administrados juntos, um após o outro ou
25 separadamente em uma forma de dosagem combinada ou em duas formas de dosagem unitária separadas. A forma de dosagem unitária pode também ser uma combinação fixa.

A estrutura dos agentes ativos identificados por nomes genéricos ou comerciais pode ser tirada da edição real do compêndio padrão "The
30 Merck Index" ou do Physician's Desk Reference ou das bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications) ou Fármacos Atuais. O teor correspondente deste é pelo presente incorporado

por referência. Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente capaz de identificar os agentes ativos e, com base nestas referências, igualmente capazes de preparar e testar as indicações farmacêuticas e propriedades em modelos de teste padrão, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

- 5 Em outro aspecto preferido a invenção refere-se a uma composição farmacêutica (combinação fixa) compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como descrito aqui, em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um ingrediente ativo selecionado do grupo acima descrito a) a m), ou, em cada caso um sal
- 10 farmaceuticamente aceitável desta.

A composição farmacêutica ou combinação como aqui descrito para a fabricação de um medicamento para o tratamento de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose, hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doenças vasculares, doença cardiovascular,

15 vascular, hipertensão, obesidade, inflamação, artrite, câncer, Mal de Alzheimer, distúrbios da pele, doenças respiratórias, distúrbios oftálmicos, doenças do intestino inflamatórias, IBDs (doença do intestino irritável), colite ulcerativa, doença de Crohn, condições em que a tolerância à glicose prejudicada, hiperglicemia e resistência à insulina estão implicadas, tal como diabetes do

20 tipo 1 e tipo 2, Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM), Tolerância à glicose prejudicada (IGT), Glicose em Jejum Prejudicada (IFG), e Síndrome-X.

Tais agentes terapêuticos incluem estrogênio, testosterona, um modulador de receptor de estrogênio seletivo, um modulador de receptor de androgênio seletivo, insulina, derivados de insulina e miméticos; secretagogos de insulina tal como as sulfoniluréias, por exemplo, glipizida e amarila;

25 ligantes receptores de sulfoniluréia insulínotropicos, tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; sensibilizadores de insulina, tal como inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), inibidores de GSK3 (glycogen synthase kinase-3) ou ligantes de RXR; biguanidas, tal como metformina;

30 inibidores de alfa-glicosidase, tal como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), Análogos de GLP-1, tal como Exendina-4, e miméticos de GLP-1; inibidores de DPPIV (dipeptidil peptidase IV), por e-

xemplo, isoleucina-tiazolidida; DPP728 e LAF237, agentes hipolipidêmicos, tal como inibidores de coenzima A 3-hidróxi-3-metil-glutarila (HMG-CoA) re-
dutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina,
cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastati-
5 na, rosuvastatin, fluindostatin e rivastatina, inibidores de esqualeno sintase
ou FXR (receptor X de fígado) e ligantes de LXR (receptor de farnesóide X),
colestiramina, fibratos, ácido nicotínico e Aspirina. Um composto da presente
invenção pode ser administrado ou simultaneamente, antes ou após o outro
ingrediente ativo, ou separadamente pela mesma ou diferente rotina de ad-
10 ministração ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

A invenção também fornece para combinações farmacêuticas,
por exemplo, um kit, compreendendo: a) um primeiro agente que é um com-
posto da invenção como descrito aqui, em forma livre ou em forma de sal
farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente. O kit pode
15 compreender instruções para sua administração.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou
similares, como utilizados aqui, destinam-se a abranger a administração dos
agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e destinam-se a
incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente
20 administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "composição farmacêutica" como aqui usado significa
um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingre-
diente ativo e inclui combinações tanto fixas quanto não-fixas dos ingredien-
tes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos,
25 por exemplo, o Composto de Fórmula I e um co-agente, são ambos adminis-
trados a um paciente simultaneamente na forma de uma entidade ou dosa-
gem única. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes ati-
vos, por exemplo, o Composto de Fórmula I e um co-agente, são ambos
administrados a um paciente como entidades separadas ou simultaneamen-
30 te, concomitantemente ou seqüencialmente sem nenhum limite de tempo
específico, onde tal administração fornece níveis terapêuticamente eficazes
dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia

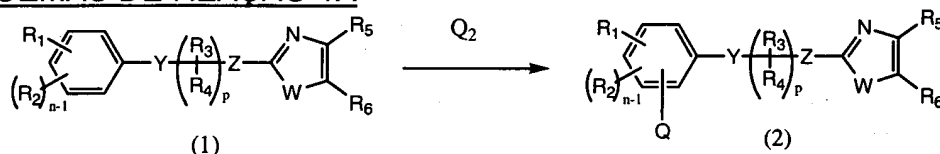
de coquetel, por exemplo, a administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

PROCESSOS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

A presente invenção também inclui processos para a preparação de compostos da invenção. Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com prática padrão, por exemplo, vide T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective Groups em Organic Chemistry", John Wiley e Sons, 1991.

Compostos de Fórmula I, em que R_4 é cíclico (por exemplo, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila), podem ser preparados procedendo como nos esquemas de reação 1a e 1b:

ESQUEMAS DE REAÇÃO 1A

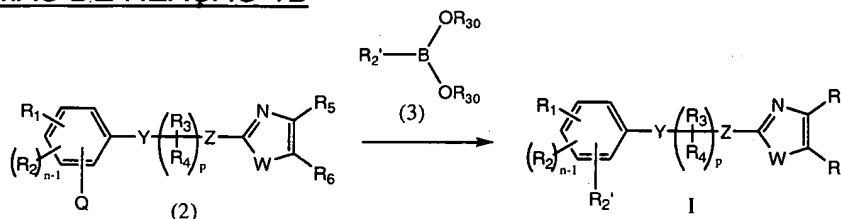


15

em que n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Y , Z e W são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção; e Q é um halogênio, preferivelmente Cl, I ou Br. Compostos de 2 são formados reagindo o Composto de Fórmula 1 com um halogênio (Q) (por exemplo, Br_2 , e similares) sob condições ácidas adequadas (por exemplo, ácido acético, e similares), um solvente adequado (por exemplo, diclorometano, e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 10 a cerca de 50°C e gasta até cerca de 12 horas para concluir.

20

ESQUEMAS DE REAÇÃO 1B



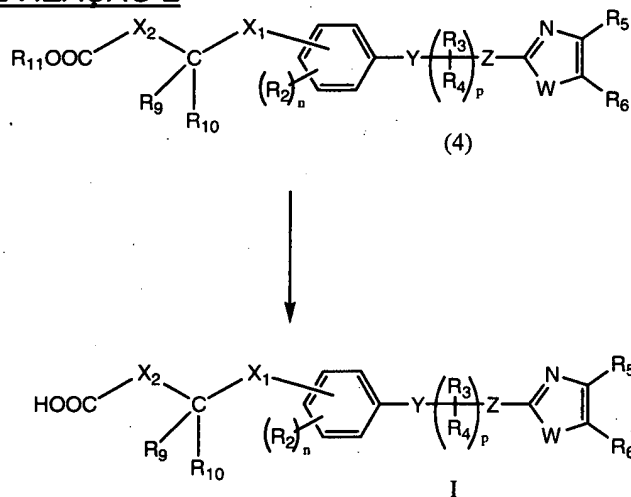
25

em que n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Y , Z e W são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção e R_2' é selecionado de C_2 -alquenila, ciclopropila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila. Q é um halogênio, prefe-

rivelmente Cl, I ou Br; e R^{30} é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila ou os radicais R^{30} podem ser ciclizados. Os compostos de Fórmula I são preparados reagindo-se o Composto de Fórmula 2 com o Composto de Fórmula 3 na presença de um catalisador adequado (por exemplo, $Pd(Ph_3)_4$, ou similares), uma base adequada (por exemplo, Na_2CO_3 , ou similares) e um solvente adequado (por exemplo, água, etanol, DME ou similares e misturas destes). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 120 a cerca de 200°C (microondas) e gasta até cerca de 20 minutos para completar ou um tempo e temperatura correspondentes para aquecimento convencional.

Os Compostos de Fórmula I, em que R_1 é definido por $-X_1CR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$ (mostrados abaixo), $-X_1SCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$ e $-X_1OCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$, em que R_7 é um grupo alquila por exemplo, metila ou etila para o Composto de Fórmula 4 convertendo para hidrogênio em fórmula I, podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 2:

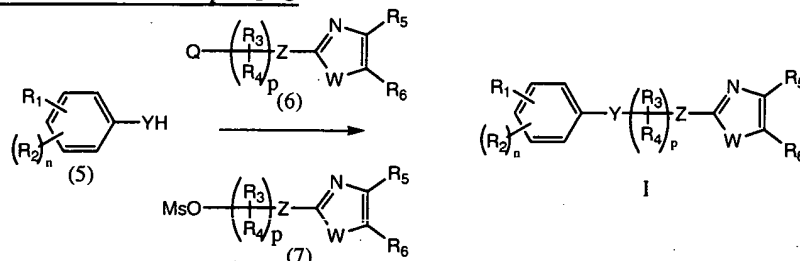
ESQUEMAS DE REAÇÃO 2



em que $n, p, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, X_1, X_2, Y, Z$ e W são como definidos para a Fórmula I. Os compostos de Fórmula I são preparados reagindo-se o Composto de Fórmula 4 na presença de uma base adequada (por exemplo, hidróxido de lítio, ou similares) e um solvente adequado (por exemplo, THF, água ou similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 50°C e gasta até cerca de 30 horas para concluir.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 3:

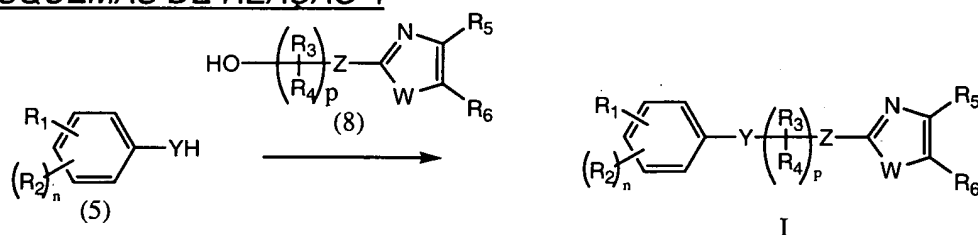
ESQUEMAS DE REAÇÃO 3



- 5 em que n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Y , Z e W são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção; e Q é um halogênio, preferivelmente Cl , I ou Br . Compostos de I são formados reagindo o Composto de Fórmula 5 com o Composto de Fórmula 6 ou Fórmula 7 (onde OMs é um mesilato formado do álcool correspondente usando condições de mesilação conhecidas por alguém versado na técnica). A reação prossegue na presença de um solvente adequado (por exemplo, acetonitrila, acetona, e similares), uma base inorgânica adequada (por exemplo, Cs_2CO_3 , e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 10 a cerca de $80^\circ C$ e gasta até cerca de 12 horas para concluir.

- 15 Os Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 4:

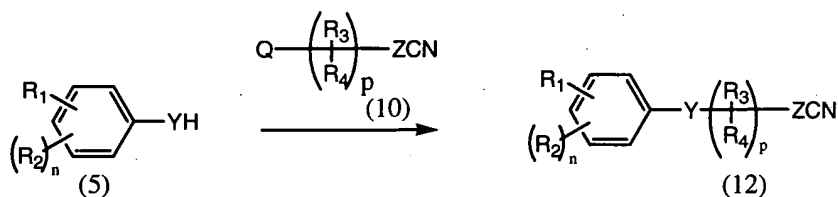
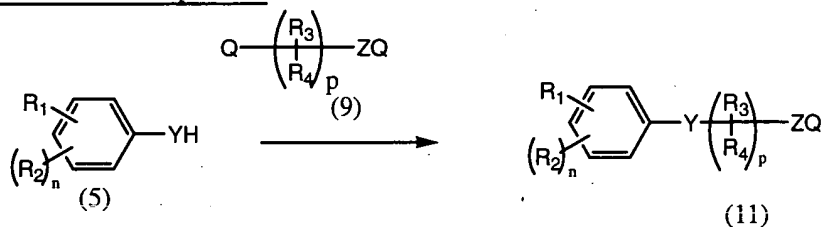
ESQUEMAS DE REAÇÃO 4



- 20 em que n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Y , Z e W são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção. Os compostos de Fórmula I são formados reagindo o Composto de Fórmula 5 com o Composto de Fórmula 8. A reação prossegue na presença de um solvente adequado (por exemplo, DCM, THF, e similares), reagentes de ativação adequados (por exemplo, trifetilfosfina/dietilazodicarboxilato, e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 0 a cerca de $30^\circ C$ e gasta até cerca de 12 horas para concluir.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 5:

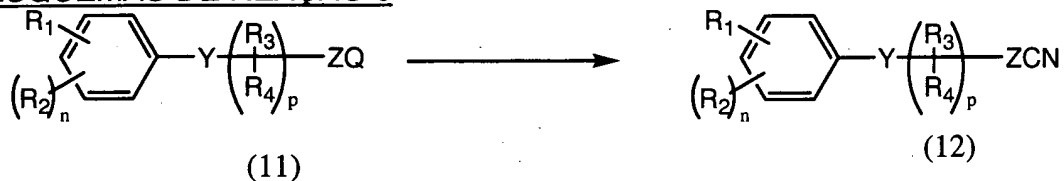
ESQUEMAS DE REAÇÃO 5



- 5 em que n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, Y e Z são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção; e Q é um halogênio, preferivelmente Cl, I ou Br. Os compostos de Fórmula 11 e 12 são formados reagindo o Composto de Fórmula 5 com o Composto de Fórmula 9 ou 10, respectivamente. A reação prossegue na presença de um solvente adequado (por exemplo, acetonitrila, acetona, e similares), uma base inorgânica adequada (por exemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃, e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 10 a cerca de 100°C e gasta até cerca de 24 horas para concluir.

- 15 Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 6:

ESQUEMAS DE REAÇÃO 6

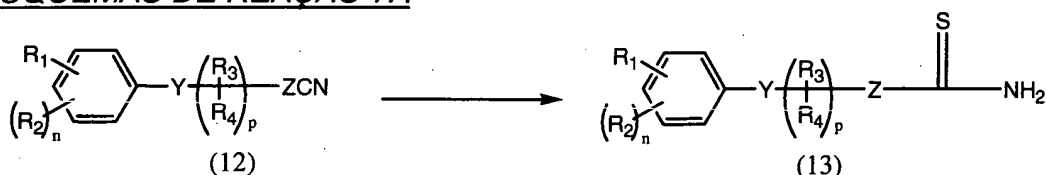


- 20 em que n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, Y e Z são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção; e Q é um halogênio, preferivelmente Cl, I ou Br. Os compostos de Fórmula 12 são formados reagindo o Composto de Fórmula 11 com um reagente adequado (por exemplo, cianeto de sódio, cianeto de potássio, e similares), em um solvente adequado (por exemplo, DMF, DMSO, etanol, água, e similares). A reação é realizada na faixa de

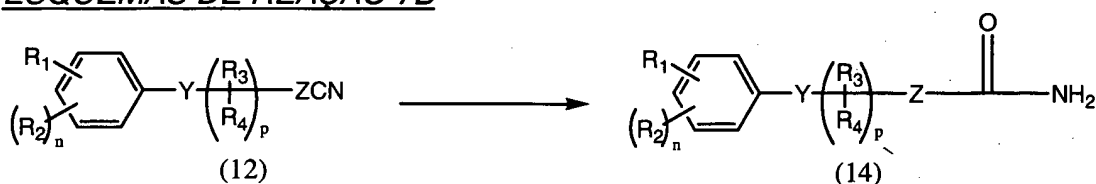
temperatura de cerca de 0 a cerca de 100°C e gasta até cerca de 12 horas para concluir.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 7a e 7b:

5 ESQUEMAS DE REAÇÃO 7A



ESQUEMAS DE REAÇÃO 7B

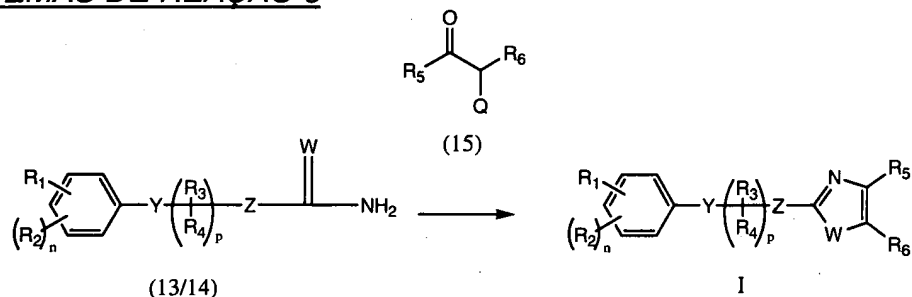


- em que n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, Y e Z são como definidos para a
- 10 Fórmula I no sumário da invenção. Os compostos de Fórmula 13 são formados reagindo o Composto de Fórmula 12 com um solvente adequado (por exemplo, DMF, e similares) e um reagente adequado (por exemplo, tioacetamida, e similares) sob condições ácidas adequadas (por exemplo, HCl, e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 0 a cerca de 120°C e gasta até cerca de 6 horas para concluir.
- 15

- Alternativamente, compostos de Fórmula 13 são formados reagindo o Composto de Fórmula 12 com um solvente adequado (por exemplo, piridina, e similares) e um reagente adequado (por exemplo, H₂S, e similares) sob condições básicas adequadas (por exemplo, trietilamina, e similares).
- 20 A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 0 a cerca de 50°C e gasta até cerca de 6 horas para concluir.

- Compostos de Fórmula 14 são formados reagindo o Composto de Fórmula 12 com um solvente adequado (por exemplo, metanol, etanol, e similares) e um reagente adequado (por exemplo, H₂SO₄/água, e similares).
- 25 A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 0 a cerca de 50°C e gasta até cerca de 24 horas para concluir.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no esquema de reação 8:

ESQUEMAS DE REAÇÃO 8

em que n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Y, Z e W são como definidos para a Fórmula I no sumário da invenção; e Q é um halogênio, preferivelmente Cl, I ou Br. Os compostos de Fórmula I são formados reagindo o Composto de Fórmula 13 ou 14 com o Composto de Fórmula 15, opcionalmente na presença de um solvente adequado (por exemplo, etanol, e similares). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 50 a cerca de 120°C e gasta até cerca de 24 horas para concluir.

As condições de reação detalhadas são descritas nos exemplos, *infra*.

PROCESSOS ADICIONAIS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável reagindo-se a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado reagindo-se a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, as formas de sal dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materiais de partida ou intermediários.

As formas de ácido livre ou base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas do correspondente sal de adição de base ou sal de adição de ácido de, respectivamente. Por exemplo, um composto da invenção em uma forma de adição de ácido pode ser convertido na correspondente base livre por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e similares). Um com-

posto da invenção em uma forma de sal de adição de base pode ser convertido no correspondente ácido livre por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

5 Compostos da invenção em forma não oxidada podem ser preparados de N-óxidos de compostos da invenção por tratamento com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou similares) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, ou similares) em 0 a 80°C.

10 Derivados de pró-fármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, para maiores detalhes vide Saulnier e outros, (1994), Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pró-fármacos apropriados podem ser preparados reagindo-se um composto não
15 derivatizado da invenção com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenila, ou similares).

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Uma
20 descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3a. edição, John Wiley e Sons, Inc., 1999.

Compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos
25 (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura de solvente orgânico aquosa, usando solventes orgânicos como dioxina, tetraidrofurano ou metanol.

Compostos da invenção podem ser preparados como seus este-
30 reoisômeros individuais reagindo-se uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os

enantiômeros opticamente puros. Enquanto a resolução de enantiômeros pode ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser facilmente separados tirando vantagem destas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças em solubilidade. O enantiômero opticamente puro é, então, recuperado, juntamente com o agente de resolução, por quaisquer recursos práticos que não resultariam em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley e Sons, Inc., 1981.

Em síntese, os compostos de Fórmula I podem ser preparados por um processo, que envolve:

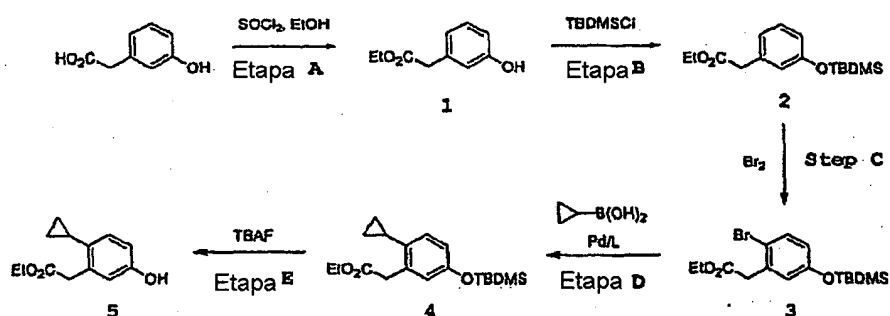
- (a) aquele de esquemas de reação 1 a 8; e
- (b) opcionalmente converter um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável;
- (c) opcionalmente converter uma forma de sal de um composto da invenção em uma forma de não-sal;
- (d) opcionalmente converter uma forma não-oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- (e) opcionalmente converter uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não-oxidada;
- (f) opcionalmente resolver um isômero individual de um composto da invenção de uma mistura de isômeros;
- (g) opcionalmente converter um composto não-derivatizado da invenção em um derivado de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável; e
- (h) opcionalmente converter um derivado de pró-fármaco de um composto da invenção em sua forma não-derivatizada.

Na medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou como descrito nos exemplos a seguir.

- 5 Alguém versado na técnica apreciará que as transformações acima sejam apenas representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem-conhecidos possam ser similarmente usados.

EXEMPLOS

- 10 A presente invenção é também exemplificada, porém não limitada, pelos seguintes intermediários e exemplos que ilustram a preparação de compostos de Fórmula I de acordo com a invenção.



INTERMEDIÁRIO 5:

Éster etílico de ácido (2-ciclopropil-5-hidróxi-fenil)-acético .

15 ETAPA A:

- Ácido (3-hidróxi-fenil)-acético (10 g, 65,7 mmols) é dissolvido em EtOH (50 mL). Quantidades catalíticas de cloreto de tionila (~0,5 mL) são adicionados e a solução é agitada durante 6 horas em temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo para fornecer éster etílico de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético **1** (11,8 g, quant.): MS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 181,1, encontrada 181,0.
- 20

ETAPA B:

- Éster etílico de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético **1** (5,93 g, 32,9 mmols) e Imidazol (6,72 g, 98,7 mmols) são dissolvidos em DMF (16 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, TBDMS-
- 25

Cl (7,44 g, 49,4 mmols) dissolvido em DMF (4 mL) é adicionado lentamente e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida água (50 mL) é adicionada e a mistura é extraída com éter duas vezes. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água e salmoura, secadas em MgSO_4 , filtradas e concentradas para fornecer éster etílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **2** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 295,2, encontrada 295,1.

ETAPA C:

Éster etílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **2** (9,20 g, 31,2 mmols) e acetato de potássio (3,10 g, 31,2 mmols) são dissolvidos em ácido acético (120 mL) e resfriados para 15°C. Bromo (1,60 mL, 31,2 mmols) dissolvido em HOAc (60 mL) é adicionado em uma taxa que manteve a temperatura em aproximadamente 15°C, em seguida a mistura é agitada nesta temperatura durante 2 horas. Sais insolúveis são filtrados e a solução é concentrada. O restante é apreendido em éter e lavado com bicarbonato saturado, água e salmoura. A camada orgânica é secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (*gradiente* EtOAc/Hexanos) para fornecer éster etílico de ácido [2-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **3** como um óleo incolor: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{BrSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 373,1, encontrada 373,0.

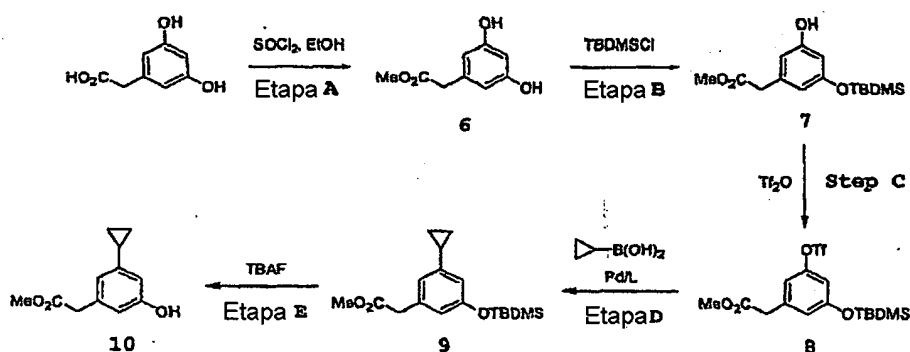
ETAPA D:

Éster etílico de ácido [2-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **3** (1,00 g, 2,68 mmols), fosfato de potássio (1,99 g, 9,38 mmols) e ácido ciclopropilborônico (0,35 g, 4,02 mmols) são dissolvidos em tolueno (12 mL). Tricicloexilfosfina (0,23 g, 0,80 mmol), acetato de paládio (0,09 g, 0,40 mmol) e água (0,6 mL) são adicionados e a mistura é aquecida

para 100°C durante a noite. Em seguida a mistura é diluída com EtOAc (160 mL) e lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrado para fornecer éster etílico do ácido [5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-acético bruto **4** como um óleo incolor: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,87 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 0,00 (s, 6H); MS calculada para C₁₉H₃₁O₃Si (M+H⁺) 335,2, encontrada 335,1.

10 ETAPA E:

Éster etílico do ácido [5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-acético bruto **4** é dissolvido em uma mistura de THF (5 mL) e TBAF (5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. Água (75 mL) é adicionada e a mistura é extraída com EtOAc (100 mL) duas vezes. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com HCl a 0,1M e salmoura, secadas em MgSO₄, filtradas e concentradas. O restante é purificado por H-PLC de fase reversa (gradiente H₂O/MeCN) para fornecer éster etílico de ácido (2-ciclopropil-5-hidróxi-fenil)-acético **5** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,55 (m, 2H); MS calculada para C₁₃H₁₇O₃ (M+H⁺) 221,1, encontrada 221,0.



INTERMEDIÁRIO 10:

Éster metílico de ácido (3-ciclopropil-5-hidróxi-fenil)-acético.

25 ETAPA A:

Ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético (5 g, 29,7 mmols) é dissolvido em MeOH (30 mL). Quantidades catalíticas de cloreto de tionila (~0,25 mL) são adicionadas e a solução é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido em vácuo para fornecer éster metílico de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **6** (5,44 g, quant.): MS calculada para $C_9H_{11}O_4$ ($M+H^+$) 183,1, encontrada 183,0.

ETAPA B:

Éster metílico de ácido (3,5-diidróxi-fenil)-acético **6** (2,50 g, 13,9 mmols) e Imidazol (3,78 g, 55,5 mmols) são dissolvidos em DMF (10 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, TBDMS-Cl (1,67 g, 11,1 mmols) dissolvido em DMF (4 mL) é adicionado lentamente e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. Em seguida, água (50 mL) é adicionada e a mistura é extraída com éter duas vezes. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água e salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O produto bruto é dissolvido em DCM/hexanos 1:9 e filtrado para fornecer uma mistura de subproduto bissililado e éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-hidróxi-fenil]-acético **7** como um óleo incolor: MS calculada para $C_{15}H_{25}O_4Si$ ($M+H^+$) 297,1, encontrada 297,1.

ETAPA C:

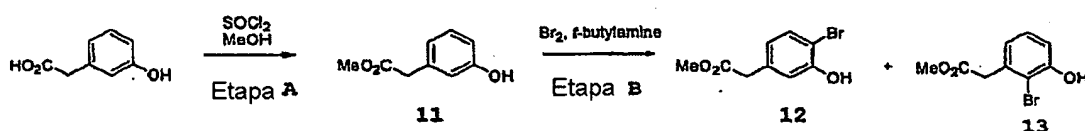
Éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-hidróxi-fenil]-acético **7** (1,81 g, 6,1 mmols) e trietil amina (0,85 mL, 6,1 mmols) são dissolvidos em DCM (30 mL) e resfriado para 0°C. Anidrido trifílico (1,03 mL, 6,1 mmols) dissolvido em DCM (20 mL) é adicionado gota a gota. Em seguida a mistura é agitada a 0°C durante 3 horas. A solução é lavada com bicarbonato saturado, água e salmoura. A camada orgânica é secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (*gradiente* EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil]-acético **8** como um óleo incolor: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,61 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS calculada para $C_{16}H_{24}F_3O_6SSi$ ($M+H^+$) 429,1, encontrada 429,1.

ETAPA D:

Éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-trifluorometanossulfonilóxi-fenil]-acético **8** (0,5 g, 1,13 mmol), fosfato de potássio (0,84 g, 3,96 mmols) e ácido ciclopropilborônico (0,13 g, 1,472 mmol) são dissolvidos em tolueno (6 mL). Tricicloexilfosfina (32 mg, 0,11 mmol), acetato de paládio (13 mg, 0,06 mmol) e água (0,3 mL) são adicionados e a mistura é aquecida para 100°C durante a noite. Em seguida, a mistura é diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer éster de metila de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-fenil]-acético bruto **9** como um óleo incolor: MS calculada para C₁₈H₂₉O₃Si (M+H⁺) 321,2, encontrada 321,1.

ETAPA E:

Éster de metila de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-fenil]-acético bruto **9** (0,22 g, 0,69 mmol) é dissolvido em uma mistura de THF (5 mL) e TBAF (5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. água (75 mL) é adicionada e a mistura é extraída com EtOAc (100 mL) duas vezes. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com HCl a 0,1M e salmoura, secadas em MgSO₄, filtrada e concentrada. O restante é purificado por HPLC de fase reversa (gradiente H₂O/MeCN) para fornecer éster metílico de ácido (3-ciclopropil-5-hidróxi-fenil)-acético **10** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS calculada para C₁₂H₁₅O₃ (M+H⁺) 207,1, encontrada 207,1.

**INTERMEDIÁRIOS 12 E 13:**

Éster metílico de ácido (4-Bromo-3-hidróxi-fenil)-acético e éster metílico de ácido (2-bromo-3-hidróxi-fenil)-acético.

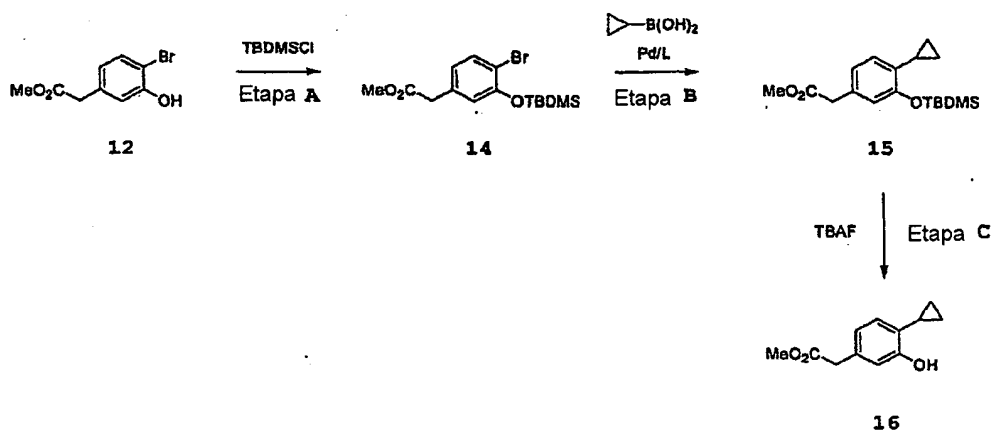
ETAPA A:

Ácido (3-Hidróxi-fenil)-acético (3,0 g, 19,7 mmols) é dissolvido

- em MeOH (50 mL). Quantidades catalíticas de cloreto de tionila (~0,1 mL) são adicionados e a solução é agitada durante 6 horas em temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo para fornecer éster metílico de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético **11** (3,2 g, quant.): MS calculada para $C_9H_{11}O_3$ ($M+H^+$) 167,1, encontrada 167,0.

ETAPA B:

- Terc*-Butilamina (5 mL, 48 mmols) é dissolvido em tolueno (40 mL) e resfriado para -30°C , em seguida bromo (1,2 mL, 24 mmols) é adicionado gota a gota e agitado a -30°C durante 0,5 hora. A mistura é resfriada para -78°C e uma solução de éster metílico de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético **11** (4 g, 24 mmols) em DCM (20 mL) é adicionado gota a gota e agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. HCl a 1 N (20 mL) é adicionado e a mistura é extraída com DCM (50 mL) e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (50 mL), em seguida salmoura (20 mL). A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. Os regioisômeros são separados e purificados por HPLC de fase reversa (gradiente $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) para fornecer **12** éster metílico de ácido (4-bromo-3-hidróxi-fenil)-acético: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS calculada para $C_9H_{10}\text{BrO}_3$ ($M+H^+$) 244,9, encontrada 245,0 e **13** éster metílico de ácido (2-bromo-3-hidróxi-fenil)-acético: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); MS calculada para $C_9H_{10}\text{BrO}_3$ ($M+H^+$) 244,9, encontrada 245,0.



INTERMEDIÁRIO 16:

Éster metílico de ácido (4-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-acético .

ETAPA A:

Éster metílico de ácido (4-Bromo-3-hidróxi-fenil)-acético **12** (751 mg, 2,09 mmols) e TBDMSCl (346 mg, 2,30 mmols) são dissolvidos em DCM (4 mL). Trietilamina (0,44 mL, 3,13 mmols) e DMAP (25 mg, 0,21 mmol) são adicionados e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água (10 mL) é adicionada e a mistura é extraída com DCM. A camada orgânica é lavada com 1 N de HCl e salmoura, secada em MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [4-bromo-3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **14** como um óleo: MS calculada para C₁₅H₂₄BrO₃Si (M+H⁺) 359,1, encontrada 359,0.

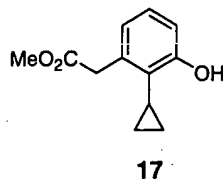
ETAPA B:

Éster metílico de ácido [4-bromo-3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-acético **14** (663 mg, 1,85 mmol), fosfato de potássio (1,37 g, 6,47 mmols) e ácido ciclopropilborônico (0,19 g, 2,22 mmols) são dissolvidos em tolueno (40 mL). Tricicloexilfosfina (42 mg, 0,18 mmol), acetato de paládio (26 mg, 0,09 mmol) e água (2 mL) são adicionados e a mistura é aquecida para 100°C durante a noite. A mistura é diluída com EtOAc (160 mL) e lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-4-ciclopropil-fenil]-acético **15** como um óleo incolor: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,89 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 0,23 (s, 6H); MS calculada para C₁₈H₂₉O₃Si (M+H⁺) 321,2, encontrada 321,1.

ETAPA C:

Éster metílico de ácido [3-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-4-ciclopropil-fenil]-acético **15** (479 mg, 1,49 mmol) é dissolvido em uma mistura de THF (20 mL) e TBAF (1,8 mL, 1,79 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. 1 N de HCl (40 mL) é adicionado e a mistura é extraída com EtOAc (40 mL). A camada orgânica é lavada com 1 N de HCl e

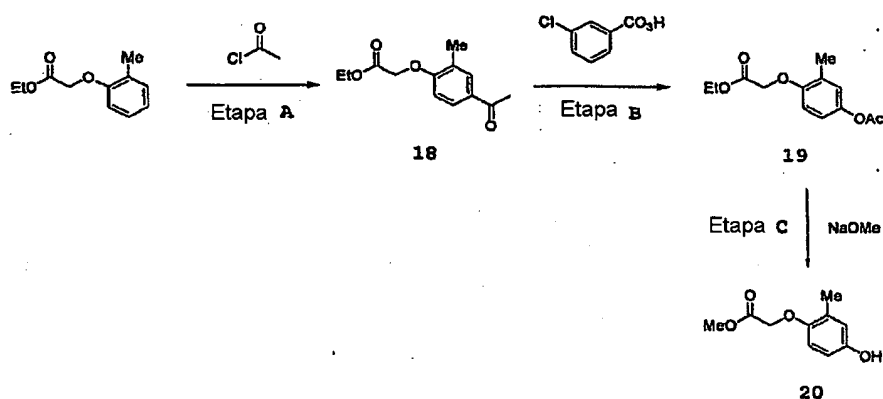
salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer éster metílico de ácido (4-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-acético **16** (0,42 g, quant.) como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,63 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 207,1, encontrada 207,0.



INTERMEDIÁRIO 17:

Éster metílico de ácido (2-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-acético .

10 Seguindo o procedimento para o Intermediário **16**, exceto que substituindo o brometo **13** pelo brometo **12**, o composto do título é preparado como um líquido claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,63 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 207,1, encontrada 207,0.



INTERMEDIÁRIO 20:

Éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético .

ETAPA A:

20 Éster etílico de ácido (2-Metilfenóxi)acético (66,03 g, 340 mmols) é dissolvido em dicloroetano (400 mL). Cloreto de alumínio (100,02 g, 750 mmol) é adicionado e a mistura marrom-clara é agitada durante 10

minutos em temperatura ambiente. Cloreto de acetila (35 mL, 493 mmols) é adicionado gota a gota usando um funil de adição. A taxa de adição é ajustada para manter uma emissão relativamente lenta de gás de cloreto de hidrogênio. A solução marrom-escura resultante é deixada resfriar para a temperatura ambiente, em seguida é vertida sobre 300 g de gelo esmagado. A

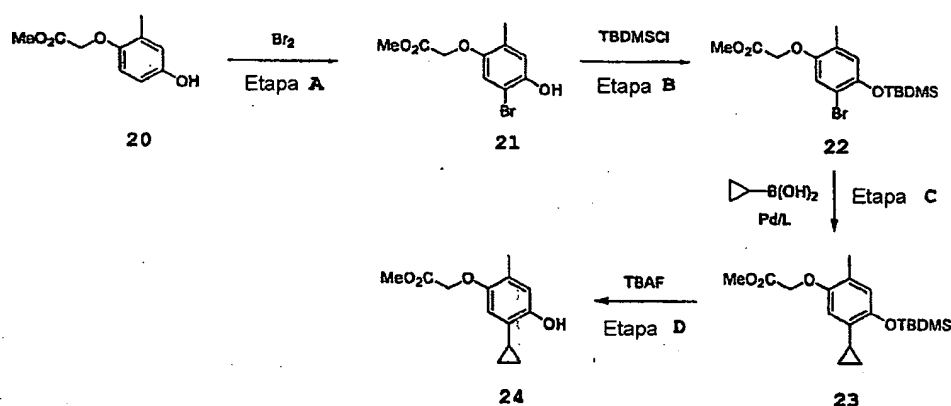
- 5 mistura é diluída com DCM (300 mL) e lavada sucessivamente com água, solução de NaHCO₃ saturada, água, solução de NH₄Cl saturada, e salmoura. A camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer **18** como um óleo marrom que solidificou-se como uma massa cristali-
- 10 na: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

ETAPA B:

- Éster de etila de ácido (4-acetil-2-metil-fenóxi)-acético **18** (76,5 g, 324 mmols), 77% mCPBA (100,3 g, 407 mmols) e P-TsOH (13 g, 68 mmols) em dicloroetano (450 mL) são aquecidos para 50°C durante 30 horas. A mistura reacional é em seguida lavada com KI a 1M (2x500 mL) e NaHSO₃ (2x500 mL). A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer **19** como um xarope marrom.

20 ETAPA C:

- Uma solução de éster etílico de ácido (4-acetóxi-2-metil-fenóxi)-acético **19** (da Etapa B acima) em MeOH seco (400 mL) é combinada com uma solução a 0,5 M de NaOMe em MeOH (650 mL, 325 mmols) e agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A solução é neutralizada com
- 25 HCl a 1M e lavada com H₂O (2x500 mL). A camada orgânica é secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer **20** como um óleo marrom-claro: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 6,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz), 6,50 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,7 (br. s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS calculada para C₁₀H₁₃O₄ (M+H⁺) 197,1, encontrada 197,4.



INTERMEDIÁRIO 24:

Éster metílico de ácido(5-ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético:

ETAPA A:

- 5 Intermediário **20** (5 g, 26 mmols) é dissolvido em DCM (100 mL). Bromo (1,44 mL, 28 mmols) em DCM (20 mL) é adicionado gota a gota e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é lavada com NaHCO₃ saturado aquoso (2x100 mL) e salmoura (20 mL), secada em MgSO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo é recristalizado de EtOAc/Hexanos
- 10 para fornecer **21** éster metílico de ácido (5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); MS calculada para C₁₀H₁₂BrO₄ (M+H⁺) 275,0, encontrada 297,0 (M+Na⁺).

ETAPA B:

- 15 Éster metílico de ácido ((5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **21** (25,5 mmols) e TBDMSCl (4,23 g, 28,0 mmols) são dissolvidos em DCM (100 mL). Trietilamina (5,4 mL, 38,2 mmols) e DMAP (311 mg, 2,5 mmols) são adicionados e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é lavada com 1 N de HCl e salmoura, secada em
- 20 MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [5-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenóxi]-acético **22** como um óleo: MS calculada para C₁₆H₂₆BrO₄Si (M+H⁺) 389,1, encontrada 389,0.

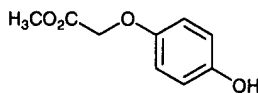
ETAPA C:

- 25 Éster metílico de ácido [5-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-

metil-fenóxi]-acético **22** (2,75 g, 7,0 mmols), fosfato de potássio (5,2 g, 24,5 mmols) e ácido ciclopropilborônico (0,72 g, 8,4 mmols) são dissolvidos em tolueno (80 mL). Tricicloexilfosfina (157 mg, 0,7 mmol), acetato de paládio (98 mg, 0,35 mmol) e água (4 mL) são adicionados e a mistura é aquecida para 100°C durante a noite. A mistura é diluída com EtOAc (140 mL) e lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada para fornecer éster metílico de ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético bruto **23** que é usado diretamente na etapa seguinte: MS calculada para C₁₉H₃₁O₄Si (M+H⁺) 351,2, encontrada 351,2.

ETAPA D:

Éster metílico de ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético **23** (1,0 g, 3,1 mmols) é dissolvido em uma mistura de THF (30 mL) e TBAF (3,7 mL, 3,7 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 90 minutos. 1 N de HCl (40 mL) é adicionado e a mistura é extraída com EtOAc (40 mL). A camada orgânica é lavada com 1 N de HCl e salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo é triturado com hexanos para produzir éster metílico de ácido (5-ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **24** como um pó esbranquiçado : ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,67 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,59 (m, 2H). MS calculada para C₁₃H₁₇O₄ (M+H⁺) 237,1, encontrada 237,0.



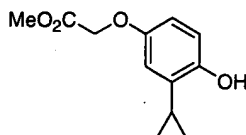
25

25 INTERMEDIÁRIO 25:

Éster metílico de ácido (4-hidróxi-fenóxi)-acético.

Ácido (4-hidróxi-fenóxi)-acético (10,98 g, 65,3 mmols) é dissolvido em metanol (50 mL). Ácido sulfúrico concentrado catalítico (0,2 mL) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante a noite. Resfriamento, tratamento com NaHCO₃ sólido e carvão vegetal ativado, secagem em MgSO₄, filtração e concentração produziu o sólido branco (12,86 g, quant.): ¹H-

RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 183,1, encontrada 183,0.



26

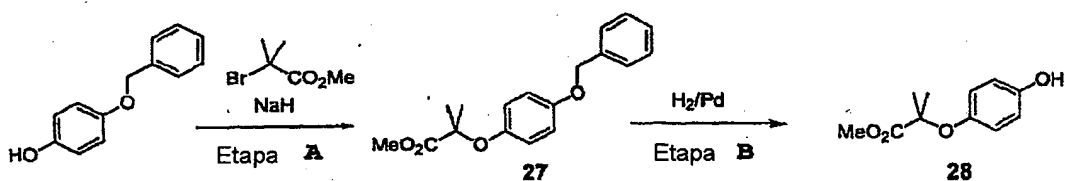
5

INTERMEDIÁRIO 26:

Éster metílico de ácido (3-ciclopropil-4-hidróxi-fenóxi)-acético.

Seguindo o procedimento para o Intermediário 24, exceto que substituindo o Intermediário 25 pelo Intermediário 20 em Etapa A, o composto do título é preparado como um sólido claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,77 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 223,1, encontrada 223,0.

10



INTERMEDIÁRIO 28:

15 Éster metílico de ácido 2-(4-Hidróxi-fenóxi)-2-metil-propiónico.

ETAPA A:

4-(Benzilóxi)fenol (5,0 g, 25 mmols) é dissolvido em DMF (40 mL). A uma solução é adicionado NaH (60% de dispersão, 1,1 g, 27,5 mmols) em porções enquanto ela é mantida em temperatura ambiente. Após agitar a suspensão durante 30 minutos em temperatura ambiente, metil- α -bromoisobutirato (9,05 g, 50 mmols) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada a 50°C durante 3 horas, em seguida concentrada. O restante é diluído com água (200 mL) e extraído com EtOAc (3x150 mL). A camada orgânica é separada e secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (sílica, gradiente Hex/EtOAc) para fornecer éster metílico de ácido 2-(4-benzilóxi-fenóxi)-2-metil-propiónico 27

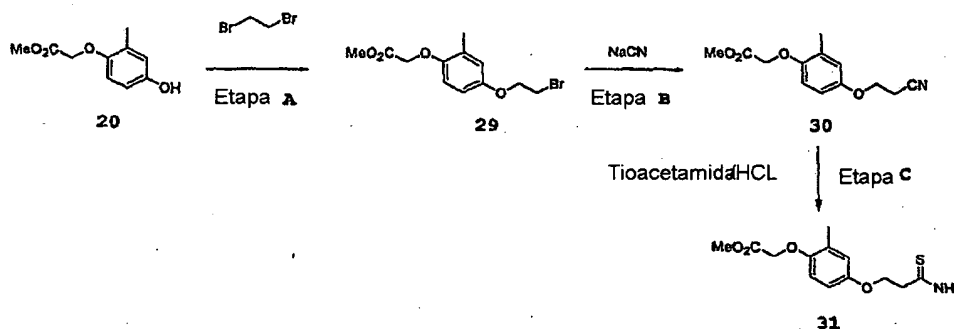
20

25

como um óleo claro: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,44-7,33 (m, 5H), 6,85 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 301,1, encontrada 301,4.

ETAPA B:

- 5 Éster metílico de ácido 2-(4-benzilóxi-fenóxi)-2-metil-propiónico **27** (0,5 g, 1,7 mmol) é dissolvido em EtOH (15 mL). Após adição de uma quantidade catalítica de paládio(0) em carvão vegetal a mistura é submetida a 1 atm hidrogênio e agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. Em seguida a mistura é filtrada através de Celita 545, o solvente é removido e o
- 10 restante secado em vácuo elevado para produção de éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-fenóxi)-2-metil-propiónico **28** como um óleo marrom: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 211,1, encontrada 211,3.



15

INTERMEDIÁRIO 31:

Éster metílico de ácido [2-metil-4-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenóxi]-acético.

ETAPA A:

- 20 Éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **20** (3,0 g, 15,3 mmols) e 1,2-dibromoetano (13,2 mL, 153 mmols) são dissolvidos em acetona seca (100 mL). Cs_2CO_3 (25 g, 76,5 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 16 horas. A mistura é resfriada, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtO-
- 25 Ac/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [4-(2-bromo-etóxi)-2-metil-fenóxi]-acético **29** como um pó branco: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,70 (s, 1H), 6,59 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,53

(t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H). MS calculada para $C_{12}H_{16}BrO_4$ ($M+H^+$) 303,0, encontrada 303,0

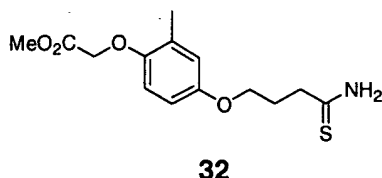
ETAPA B:

Éster metílico de ácido[4-(2-bromo-etóxi)-2-metil-fenóxi]-acético
 5 **29** (100 mg, 0,33 mmol), e NaCN (16 mg, 0,33 mmol) são dissolvidos em DMSO (3 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura é diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para fornecer éster metílico
 10 de ácido [4-(2-ciano-etóxi)-2-metil-fenóxi]-acético bruto **30**: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6,89$ (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H). MS calculada para $C_{13}H_{15}NO_4$ ($M+H^+$) 250,1, encontrada 250,1.

ETAPA C:

15 Éster metílico de ácido [4-(2-ciano-etóxi)-2-metil-fenóxi]-acético **30** (236 mg, 0,95 mmol) e tioacetamida (178 mg, 2,37 mmols) são dissolvidos em dimetilformamida (0,8 mL). HCl (0,9 mL de 4N em dioxano, 3,61 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida 100°C durante 2 horas. A mistura é resfriada e despejada em uma solução saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) e
 20 extraída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica é lavada com água, em seguida salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada para fornecer éster metílico de ácido [2-metil-4-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenóxi]-acético **31** como um óleo vermelho. MS calculada para $C_{13}H_{18}NO_4S$ ($M+H^+$) 284,1, encontrada 284,1.

25



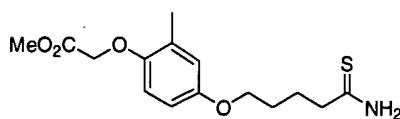
INTERMEDIÁRIO 32:

Éster metílico de ácido [2-metil-4-(3-tiocarbamoil-propóxi)-fenóxi]-acético.

30

Seguindo o procedimento de Intermediário **31**, exceto que subs-

tituindo 1,3 dibromopropano por 1,2-dibromoetano, o composto do título é preparado um óleo vermelho: MS calculada para $C_{14}H_{20}NO_4S$ ($M+H^+$) 298,1, encontrada 298,1.

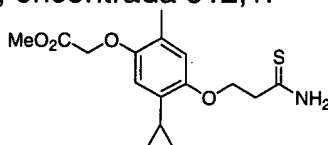


33

INTERMEDIÁRIO 33:

Éster metílico de ácido [2-metil-4-(3-tiocarbamoil-propóxi)-fenóxi]-acético.

Seguindo o procedimento de Intermediário 31, exceto que substituindo 1,4 dibromobutano for 1,2-dibromoetano, o composto do título é preparado um óleo vermelho: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,65 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 3H). MS calculada para $C_{15}H_{22}NO_4S$ ($M+H^+$) 312,1, encontrada 312,1.

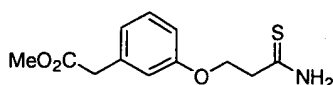


34

INTERMEDIÁRIO 34:

Éster metílico de ácido [5-ciclopropil-2-metil-4-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenóxi]-acético.

Seguindo o procedimento de Intermediário 31, exceto que substituindo éster metílico de ácido (5-ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético 24 por éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético 20, o composto do título é preparado um óleo vermelho. MS calculada para $C_{16}H_{22}NO_4S$ ($M+H^+$) 324,1, encontrada 324,1.

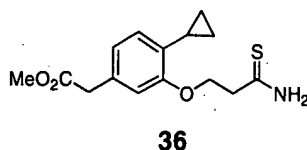


35

INTERMEDIÁRIO 35:

Éster metílico de ácido [3-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenil]-acético.

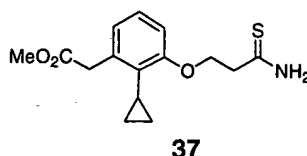
Seguindo o procedimento de Intermediário **31**, exceto que substituindo éster metílico de ácido (3-hidróxi-fenil)-acético **11** por éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **20**, o composto do título é preparado um óleo vermelho: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (m, 3H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (m, 3H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H). MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 254,1, encontrada 254,1.



INTERMEDIÁRIO 36:

10 Éster metílico de ácido [4-ciclopropil-3-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenil]-acético.

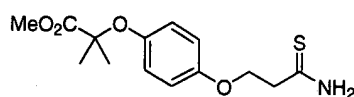
Seguindo o procedimento de Intermediário **31**, exceto que substituindo éster metílico de ácido (4-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-acético **16** por éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **20**, o composto do
15 título é preparado um óleo vermelho. MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 294,1, encontrada 294,1.



INTERMEDIÁRIO 37:

20 Éster metílico de ácido [2-ciclopropil-3-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenil]-acético.

Seguindo o procedimento de Intermediário **31**, exceto que substituindo éster metílico de ácido (2-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-acético **17** por éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **20**, o composto do
25 título é preparado um óleo vermelho. MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 294,1, encontrada 294,1.

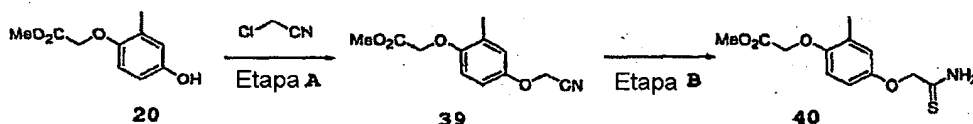


38

INTERMEDIÁRIO 38:

Éster metílico de ácido 2-metil-2-[4-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenóxi]-propiónico.

- 5 Seguindo o procedimento de Intermediário 31, exceto que substituindo éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-fenóxi)-2-metil-propiónico 28 por éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético 20, o composto do título é preparado um óleo vermelho. MS calculada para $C_{14}H_{20}NO_4S$ ($M+H^+$) 298,1, encontrada 298,1.

**10 INTERMEDIÁRIO 40.**

Éster metílico de ácido (2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético.

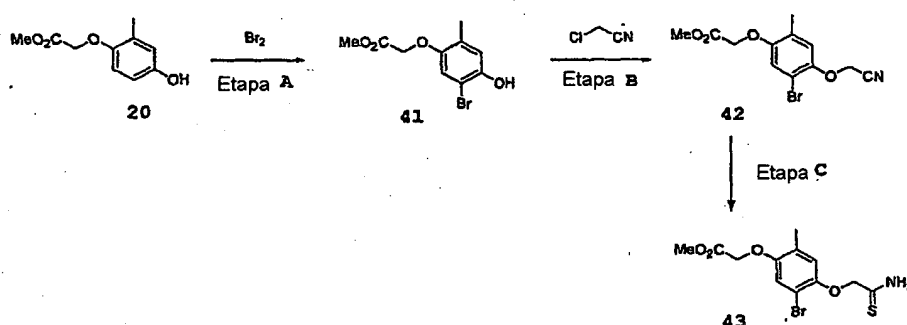
ETAPA A:

- Éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético 20 (500 mg, 2,55 mmols) e cloroacetonitrila (0,16 mL, 2,55 mmols) são dissolvidos em acetonitrila seco (10 mL). Carbonato de cézio (1,6 g, 5,1 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é filtrada e concentrada para fornecer éster metílico de ácido (4-cianometóxi-2-metil-fenóxi)-acético 39 como um vidro incolor. 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS calculada para $C_{12}H_{14}NO_4$ ($M+H^+$) 236,1, encontrada 236,1.

ETAPA B:

- Éster metílico de ácido (4-cianometóxi-2-metil-fenóxi)-acético 39 (5,85 g, 24,8 mmols) e tioacetamida (4,76 g, 63,3 mmol) são dissolvidos em dimetilformamida (15 mL). HCl (24 mL de 4N em dioxano, 95 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida a 100 °C durante 2 horas. A mistura é resfri-

ada e vertida em uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica é lavada com água, em seguida salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo é triturado com diclorometano e filtrada para fornecer éster metílico de ácido(2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético **40** como um pó bege: ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) 6,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 270,1, encontrada 270,3.



INTERMEDIÁRIO 43.

10 Éster metílico de ácido (5-bromo-2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético.

ETAPA A:

Éster metílico de ácido (4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **20** (5 g, 25,5 mmols) é dissolvido em diclorometano (100 mL). Bromo (1,44 mL, 28,0 mmols) em diclorometano (20 mL) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida a mistura é lavada com água, soluções saturadas de NaHCO_3 e bissulfito de sódio, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer o éster metílico de ácido (5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **41**. ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,32 (br. s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 275,0, encontrada 297,0 ($+\text{Na}^+$).

ETAPA B:

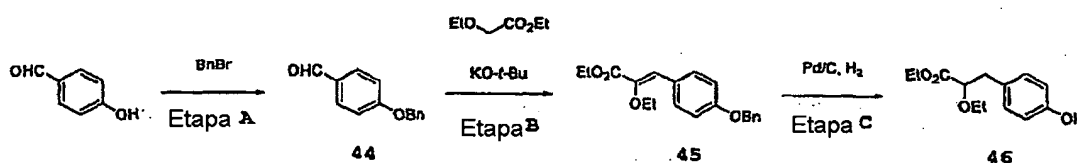
25 Éster metílico de ácido(5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **41** (3,0 g, 9,31 mmols) e cloroacetonitrila (0,62 mL, 9,78 mmols) são dissolvidos em acetonitrila seco (50 mL). Carbonato de cério (6,07 g, 18,62 mmol)

é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é filtrada e concentrada para fornecer éster metílico de ácido (5-bromo-4-cianometóxi-2-metil-fenóxi)-acético bruto **42** que é usado na etapa seguinte sem outra purificação. MS calculada para $C_{12}H_{13}BrNO_4$ ($M+H^+$)

5 314,0, encontrada 313,9.

ETAPA C:

Éster metílico de ácido (5-bromo-4-cianometóxi-2-metil-fenóxi)-acético **42** (9,3 mmols) e tioacetamida (1,75 g, 23,2 mmols) são dissolvidos em dimetilformamida (7 mL). HCl (9 mL de 4N em dioxano, 35,3 mmols) é
10 adicionado e a mistura é aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura é resfriada e vertida em uma solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica é lavada com água, em seguida salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O resíduo é recrystalizado de diclorometano/hexanos para fornecer éster metílico de ácido (5-bromo-2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético **43** como um pó bege. 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) 8,27 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS calculada para $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ ($M+H^+$) 348,0, encontrada 347,9.



INTERMEDIÁRIO 46:

20 Éster etílico de ácido(±)-2-Etóxi-3-(4-hidróxi-fenil)-propiónico.

ETAPA A:

4-hidroxibenzaldeído (7,03 g, 57,6 mmols) é dissolvido em acetonitrila (60 mL). Carbonato de potássio em pó (11,98 g, 86,7 mmols) é adicionado ao mesmo tempo que agitando, seguido por adição gota a gota do brometo de benzila (7 mL, 59 mmols). A mistura é vigorosamente agitada
25 sob nitrogênio durante 3 horas. Filtração e concentração produziu 4-benzilóxi-benzaldeído **44** (12,4 g, quant.) como um sólido branco: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (m, 5H),

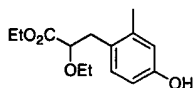
7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H). MS calculada para $C_{14}H_{13}O_2$ ($M+H^+$) 213,1, encontrada 213,2.

ETAPA B:

- 4-benzilóxi-benzaldeído **44** (1,24 g, 5,84 mmols) e etoxiacetato de etila (1,2 mL, 8,8 mmols) são dissolvidos em THF seco (30 mL). *terc*-butóxido de potássio sólido (1,45 g, 12,9 mmols) é adicionado e a mistura é agitada sob nitrogênio durante a noite. A suspensão resultante é filtrada através de Celita 545. Os sólidos são cuidadosamente lavados com THF. As soluções orgânicas combinadas são concentradas para produzir éster etílico de ácido 3-(4-benzilóxi-fenil)-2-etóxi-acrílico **45** como um óleo. O material bruto é usado no estado em que se encontra na etapa seguinte: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,75$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (m, 6H). MS calculada para $C_{20}H_{23}O_4$ ($M+H^+$) 327,2, encontrada 327,2.

ETAPA C:

- Éster etílico de ácido 3-(4-benzilóxi-fenil)-2-etóxi-acrílico **45** (0,80 g, 2,45 mmols) é dissolvido em etanol (40 mL). A solução é desgaseificada com nitrogênio, em seguida tratada com uma quantidade catalítica de 5% negro de paládio em carbono (0,28 g, 0,13 mmol). A solução é agitada sob 4,21 Kg/cm² (60 psi) de hidrogênio durante 5 horas. Filtração e concentração produziu éster etílico de ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(4-hidróxi-fenil)-propiónico **46** como um óleo. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,10$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS calculada para $C_{13}H_{19}O_4$ ($M+H^+$) 239,1, encontrada 239,1.



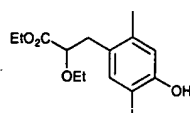
47

INTERMEDIÁRIO 47:

- 30 Éster etílico de ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico.

Seguindo o procedimento para o Intermediário **46**, exceto que substituindo 4-hidróxi-2-metilbenzaldeído por 4-hidroxibenzaldeído, o composto do título é preparado como um óleo claro: MS calculada para $C_{14}H_{20}NaO_4$ ($M+Na^+$) 275,1, encontrada 275,1.

5



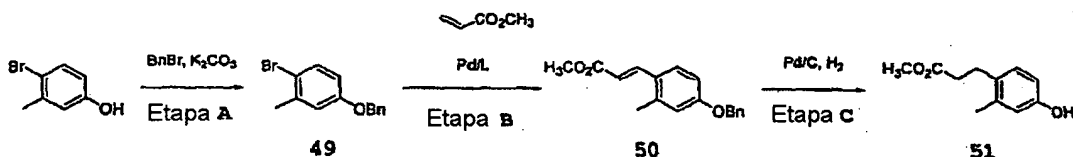
48

INTERMEDIÁRIO 48:

Éster etílico de ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenil)-propiónico.

10

Seguindo o procedimento para o Intermediário **46**, exceto que substituindo 4-hidróxi-2,5-dimetilbenzaldeído por 4-hidroxibenzaldeído, o composto do título é preparado como um óleo claro: MS calculada para $C_{14}H_{20}NaO_4$ ($M+Na^+$) 275,1, encontrada 275,2.



INTERMEDIÁRIO 51:

15

Éster metílico de ácido 3-(4-Hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico.

ETAPA A:

4-bromo-3-metil-fenol (25,11 g, 134 mmols) é dissolvido em acetonitrila (125 mL). Carbonato de potássio em pó (25,69 g, 186 mmols) é adicionado ao mesmo tempo que agitando, seguido por adição gota a gota de brometo de benzila (17 mL, 143 mmols). A mistura é vigorosamente agitada sob nitrogênio durante 6 horas. Filtração através de um tampão de Celita 545 e concentração produziu 4-benzilóxi-1-bromo-2-metil-benzene **49** como um sólido não totalmente branco: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,35 (m, 6H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

25

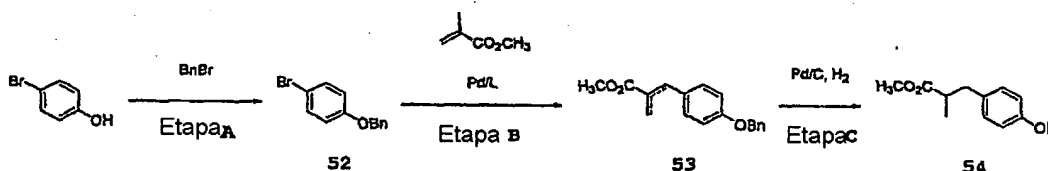
ETAPA B:

4-benzilóxi-1-bromo-2-metil-benzene **49** (24,0 g, 86,6 mmols),

tri-*o*-tolil-fosfano (15,00 g, 49,3 mmols), etil diisopropilamina (35 mL, 212 mmols) e acrilato de metila (35 mL, 388 mmols) são dissolvidos em propionitrila (200 mL). A mistura é desgaseificada com argônio. Acetato de paládio(II) sólido (4,00 g, 17,8 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida para 100°C durante 18 horas. A mistura é resfriada e filtrada através de um tampão de Celita 545. Concentração e purificação de sílica-gel (0 - 40% gradiente de acetato de etila em hexanos) produziu éster etílico de ácido 3-(4-benzilóxi-2-metil-fenil)-acrílico **50** como um óleo (30,8 g, quant.): ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,92 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS calculada para C₁₈H₁₉O₃ (M+H⁺) 283,2, encontrada 283,2.

ETAPA C:

Éster etílico de ácido 3-(4-Benzilóxi-2-metil-fenil)-acrílico **50** de Etapa B acima é dissolvido em acetato de etila (200 mL) e etanol (20 mL). A solução é desgaseificada com nitrogênio, em seguida tratada com 5% negro de paládio em carbono (1,15 g, 1,08 mmol, 1% em mol). A solução é agitada sob 2,81 Kg/cm² (40 psi) de hidrogênio durante 15 horas. Filtração e concentração produziu éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico **51** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,86 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). MS calculada para C₁₁H₁₄NaO₃ (M+Na⁺) 217,1, encontrada 217,1.



INTERMEDIÁRIO 54:

Éster metílico de ácido (±)-3-(4-hidróxi-fenil)-2-metil-propiónico.

ETAPA A:

4-bromofenol (3,55 g, 20,5 mmols) é dissolvido em acetonitrila (50 mL). Carbonato de potássio em pó (3,86 g, 27,9 mmols) é adicionado ao

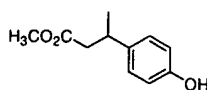
mesmo tempo que agitando, seguido por adição gota a gota de brometo de benzila (2,4 mL, 20,2 mmols). A mistura é vigorosamente agitada sob nitrogênio durante 6 horas. Filtração e concentração produziram 4-benzilóxi-bromobenzeno **52** (5,52 g, quant.) como um óleo que lentamente solidificou-se: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,37, (m, 7H), 6,87 (m, 2H), 5,07 (s, 2H).

ETAPA B:

4-benzilóxi-bromobenzeno **52** (1,30 g, 5,2 mmols), tri-*o*-tolilfosfano (0,98 g, 3,2 mmols), etil diisopropilamina (2 mL, 12,1 mmols) e metacrilato de metila (2,20 mL, 20,7 mmol) são dissolvidos em propionitrila (100 mL). A mistura é desgaseificada com argônio. Acetato de paládio(II) sólido (0,26 g, 1,2 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida para 100°C durante 18 horas. A mistura é resfriada e filtrada através de um tampão de Celita 545. Concentração e purificação de sílica-gel (10 a 60% gradiente de acetato de etila em hexanos) produziu uma mistura de 1:1 de olefinas isoméricas **53** como um óleo. Usando uma mistura no estado em que se encontra na etapa seguinte: MS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 283,1, encontrada 283,1.

ETAPA C:

A mistura de 1:1 de olefina **53** de **Etapa B** acima é dissolvida em acetato de etila (50 mL) e etanol (10 mL). A solução é desgaseificada com nitrogênio, em seguida tratada com uma quantidade catalítica de 5% negro de paládio em carbono (0,50 g, 7% em mol). A solução é agitada sob 4,21 Kg/cm^2 (60 psi) de hidrogênio durante 15 horas. Filtração e concentração produziram éster metílico de ácido ($\pm$)-3-(4-hidróxi-fenil)-2-metilpropiónico **54** como um óleo: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,69 (dq, J = 7,4, 6,8, 6,7 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 217,1, encontrada 217,1.

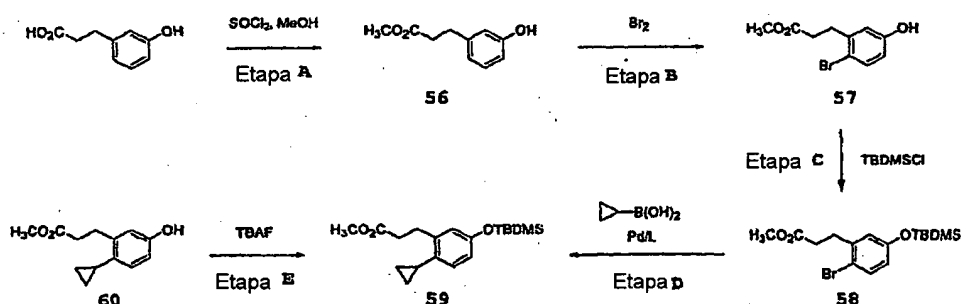


55

30 INTERMEDIÁRIO 55:

Éster metílico de ácido ($\pm$)-3-(4-hidróxi-fenil)-butírico.

Seguindo o procedimento para o Intermediário 54, exceto que substituindo crotonato de metila por metacrilato de metila em **Etapa B**, o composto do título é preparado como um líquido claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 217,1, encontrada 217,1.



INTERMEDIÁRIO 60:

Éster metílico de ácido 3-(2-ciclopil-5-hidróxi-fenil)-propiônico.

10 ETAPA A:

Ácido 3-(3-hidróxi-fenil)-propiônico (24,88 g, 149,7 mmols) é dissolvido em metanol (50 mL). Cloreto de tionila (5 mL, 68,7 mmols) é adicionado gota a gota com vigorosa agitação. A mistura é agitada a 60°C durante 3 horas. Resfriamento e concentração produziram éster metílico de ácido 3-(3-hidróxi-fenil)-propiônico 56 (29,26 g, quant.) como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,15 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

ETAPA B:

Éster metílico de ácido 3-(3-Hidróxi-fenil)-propiônico 56 (3,16 g, 17,5 mmols) é dissolvido em DCM (40 mL). Carbonato de cálcio em pó (2,27 g, 22,7 mmols) é adicionado. Enquanto a suspensão é vigorosamente agitada, uma solução de bromo (0,90 mL, 17,6 mmols) em DCM (30 mL) é adicionado gota a gota. Após a adição ser completada, a suspensão é tratada com 0,2 g bissulfeto de sódio em água (5 mL). A camada orgânica é secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir éster metílico de ácido 3-(2-

bromo-5-hidróxi-fenil)-propiónico **57** como um óleo incolor. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,9 Hz, 2H).

5 ETAPA C:

Éster metílico de ácido 3-(2-bromo-5-hidróxi-fenil)-propiónico **57** (4,45 g, 17,2 mmols) é dissolvido em DCM (80 mL). Imidazol (1,45 g, 21,3 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente até tornar-se homogênea. Dimetilclorossilano terc-butílico (2,66 g, 17,7 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Lavagem com água, secagem em MgSO_4 e concentração produziu éster metílico de ácido 3-[2-bromo-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-propiónico **58** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (dois rotâmeros principais estão presentes; os dados são dados para o isômero mais abundante) δ = 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 373,1, encontrada 373,1.

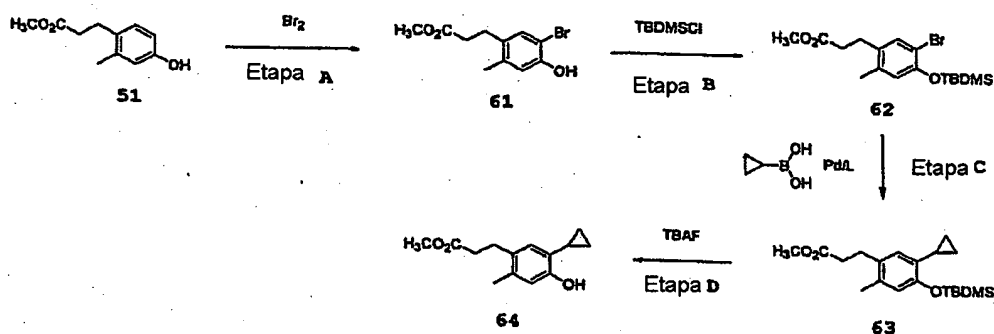
ETAPA D:

Éster metílico de ácido 3-[2-bromo-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-propiónico **58** (5,74 g, 15,4 mmols) é dissolvido em tolueno (165 mL). Ácido ciclopropilborônico (2,22 g, 25,8 mmols), fosfato de potássio (11,71 g, 55,2 mmols), e tricicloexil-fosfano (1,81 g, 6,5 mmols) são adicionados, seguido por água (10 mL). A mistura é desgaseificada com argônio. Acetato de paládio(II) (0,70 g, 3,1 mmols) é adicionado. A mistura é aquecida para 95°C durante 3,5 horas. Resfriamento, separação da camada orgânica, secagem em MgSO_4 e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (0–25% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 3-[5-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-propiónico **59** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,83 (m, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,88 (m, 2H), 0,58 (m,

2H), 0,16 (s, 6H). MS calculada para $C_{19}H_{31}O_3Si$ ($M+H^+$) 335,2, encontrada 335,2.

ETAPA E:

- Éster metílico de ácido 3-[5-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-propiónico **59** (2,87 g, 8,6 mmols) é dissolvido em THF (30 mL). Uma solução de 1 M de fluoreto de tetra-(*n*-butil)amônio em THF (10 mL, 10 mmols) é adicionada. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Concentração até a secura e purificação por cromatografia de sílica-gel (10 - 60% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 3-(2-ciclopropil-5-hidróxi-fenil)-propiónico **60**: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,58 (m, 2H). MS calculada para $C_{13}H_{17}O_3$ ($M+H^+$) 221,1, encontrada 221,1.



15 INTERMEDIÁRIO 64:

Éster metílico de ácido 3-(5-ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico.

ETAPA A:

- Éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico **51** (2,50 g, 12,9 mmols) é dissolvido em DCM (60 mL) e resfriado para $0^\circ C$. Carbonato de cálcio em pó (2,27 g, 22,7 mmols) é adicionado. Enquanto a suspensão é vigorosamente agitada, uma solução de bromo (0,90 mL, 17,6 mmols) em DCM (20 mL) é adicionado gota a gota. Após a adição ser completada, a suspensão é aquecida para a temperatura ambiente e tratada com 0,2 g bissulfeto de sódio e 5 mL de água, seguido por secagem em

MgSO₄, filtração e concentração para produzir éster metílico de ácido 3-(5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico **61** (3,67 g, quant.) como um óleo incolor que lentamente solidificou-se. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,21 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

ETAPA B:

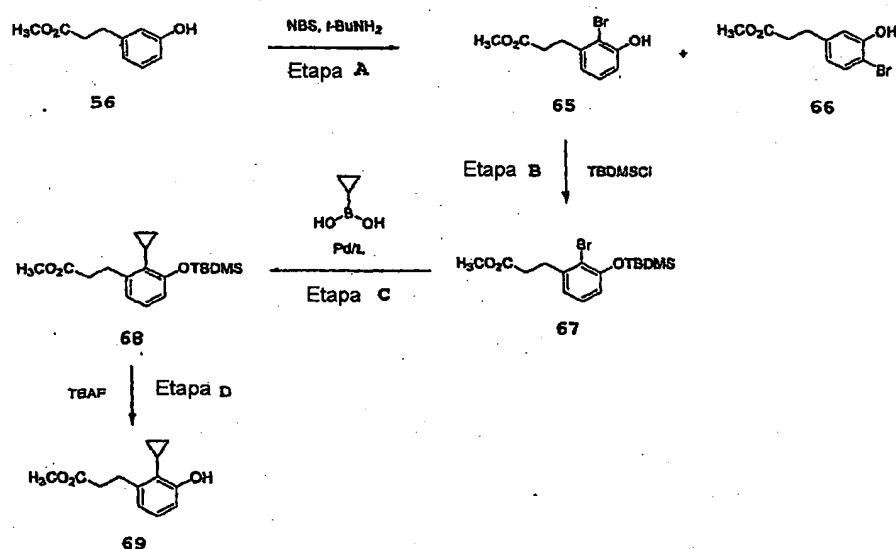
Éster metílico de ácido 3-(5-bromo-4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico **61** (da **Etapa A** acima) é dissolvido em DCM (45 mL). Imidazol (1,12 g, 16,5 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente até tornar-se homogênea. Dimetilclorossilano terc-butilico (2,10 g, 13,9 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Lavagem com água, secando a fase orgânica em MgSO₄ e a concentração produziu éster metílico de ácido 3-[5-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-propiónico **62** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,25 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

ETAPA C:

Éster metílico de ácido 3-[5-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-propiónico **62** (4,67 g, 12,1 mmols) é dissolvido em tolueno (70 mL). Ácido ciclopropilborônico (1,95 g, 22,7 mmols), fosfato de potássio (9,15 g, 43,1 mmols), e tricicloexil-fosfano (1,44 g, 5,13 mmols) são adicionados, seguido por água (10 mL). A mistura é desgaseificada com argônio. Acetato de paládio(II) (0,55 g, 2,45 mmols) é adicionado. A mistura é aquecida para 95°C por 3,5 horas. Resfriamento, separação da camada orgânica, secagem em MgSO₄ e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (0–20% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenil]-propiónico **63** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,85 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 0,22 (s, 6H). MS calculada para C₂₀H₃₃O₃Si (M+H⁺) 349,2, encontrada 349,2.

ETAPA D:

Éster metílico de ácido 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenil]-propiónico **63** (4,23 g, 12,1 mmols) é dissolvido em THF (60 mL). Uma solução de 1 M de fluoreto de tetra-(*n*-butil)amônio em THF (18 mL, 18 mmols) é adicionado. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Concentração até a secura e purificação por cromatografia de sílica-gel (10-30% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 3-(5-ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico **64**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,84 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 235,1, encontrada 235,1.



INTERMEDIÁRIO 69:

Éster metílico de ácido 3-(2-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-propiónico.

15 ETAPA A:

N-bromossuccinimida (7,56 g, 42,5 mmols) é suspenso em DCM (50 mL). *Terc*-butilamina (5 mL, 47,5 mmols) é adicionado em uma porção. Após 45 minutos, o precipitado branco é filtrado, o filtrado claro é usado no estado em que se encontra.

20 Éster metílico de ácido 3-(3-hidróxi-fenil)-propiónico (7,56 g, 42 mmols) é dissolvido em DCM (25 mL) e resfriado para -78°C . O filtrado claro preparado acima é adicionado gota a gota com agitação. Após 30 minutos, a

mistura é aquecida e concentrada para produzir uma mistura de **65** e **66**. Trituração com DCM resultou na precipitação de subproduto dibromado e é filtrado. Purificação por cromatografia de sílica-gel (10-100% acetato de etila em hexanos) do filtrado produziu éster metílico de ácido 3-(2-bromo-3-hidróxi-fenil)-propiónico **65** e éster metílico de ácido 3-(4-bromo-3-hidróxi-fenil)-propiónico **66**: **65**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H). **66**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

ETAPA B:

Éster metílico de ácido 3-(2-bromo-3-hidróxi-fenil)-propiónico **65** (0,86 g, 3,32 mmols) é dissolvido em DCM (15 mL). Imidazol (0,36 g, 5,3 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente até ficar homogênea. Dimetilclorossilano terc-butílico (0,55 g, 3,6 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Lavagem com água, secagem em MgSO_4 e concentração produziram éster metílico de ácido 3-[2-bromo-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-propiónico **67** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,34 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 373,1, encontrada 372,6.

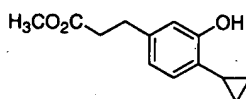
ETAPA C:

Éster metílico de ácido 3-[2-bromo-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-propiónico **67** (1,18 g, 3,16 mmols) é dissolvido em tolueno (25 mL). Ácido ciclopropilborônico (0,55 g, 6,4 mmols), fosfato de potássio (2,60 g, 12,2 mmols), e tricicloexil-fosfano (0,38 g, 1,36 mmol) são adicionados, seguido por água (5 mL). A mistura é desgaseificada com argônio. Acetato de paládio(II) (0,16 g, 0,71 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida para 95°C durante 4 horas. Resfriamento, separação da camada orgânica, secagem em MgSO_4 e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (0-

30% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-propiónico **68** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,34 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 335,2, encontrada 335,2.

ETAPA D:

Éster metílico de ácido 3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-2-ciclopropil-fenil]-propiónico **68** (0,72 g, 2,2 mmols) é dissolvido em THF (3 mL). Uma solução de 1 M de fluoreto de tetra-(*n*-butil)amônio em THF (4 mL, 4 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Concentração até a secura e purificação por cromatografia de sílica-gel (5-50% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram o éster metílico de ácido 3-(2-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-propiónico, **69**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,09 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,65 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 221,1, encontrada 221,1.

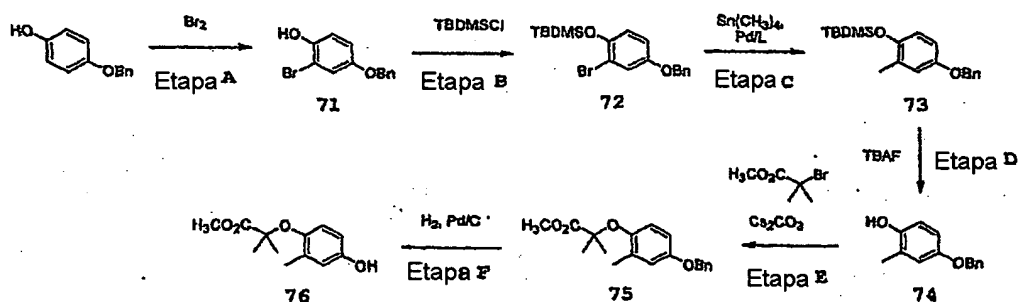


70

INTERMEDIÁRIO 70:

Éster metílico de ácido 3-(4-ciclopropil-3-hidróxi-fenil)-propiónico.

Seguindo o procedimento para o Intermediário **69**, exceto que substituindo Intermediário **66** pelo Intermediário **65** em Etapa B, o composto do título é preparado como um óleo claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,62 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 221,1, encontrada 221,1.



INTERMEDIÁRIO 76:

Éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiônico.

ETAPA A:

- 5 4-benzilóxi-fenol (32,04 g, 160 mmols) é dissolvido em DCM (550 mL) e metanol (20 mL). Carbonato de cálcio em pó (21,83 g, 218 mmols) é suspenso na solução. Ao mesmo tempo que agitando vigorosa-
- 10 em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida os sólidos são filtrados. O filtrado é secado em NaHCO_3 sólido e MgSO_4 , em seguida filtra-
- 15 do e concentrado para produzir um óleo. Recristalização de éter dietílico/éter de petróleo a -20°C produziu o 4-benzilóxi-2-bromo-fenol **71** como um óleo incolor que lentamente solidificou-se: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,38 (m, 5H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H).

ETAPA B:

- 20 4-Benzilóxi-2-bromo-fenol **71** (43,6 g, 156 mmols) é dissolvido em DCM (400 mL). Imidazol (14,9 g, 219 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente até ficar homogênea. Dimetilclorossilano terc-butílico (23,6 g, 156,6 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Lavagem com água, secagem em MgSO_4 e concentração produziram (4-benzilóxi-2-bromo-fenóxi)-terc-butil-
- 25 dimetil-silano **72** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,40 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

ETAPA C:

(4-benzilóxi-2-bromo-fenóxi)-*terc*-butil-dimetil-silano **72** (10,05 g, 25,6 mmols) é dissolvido em dimetilformamida (45 mL). A mistura é desgasificada com argônio. Bis(trifenilfosfino)paládio(II) de dicloro (3,49 g, 4,97 mmols) é adicionado, seguido por tetrametilestanho (5,0 mL, 36,3 mmols). A
 5 mistura é aquecida para 100°C durante 3 horas, após o que ela tornou-se homogênea. Resfriamento, concentração, e purificação por cromatografia de sílica-gel (0-50% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram (4-benzilóxi-2-metil-fenóxi)-*terc*-butil-dimetil-silano **73** como um sólido branco: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,18
 10 (s, 6H). MS calculada para C₂₀H₂₉O₂Si (M+H⁺) 329,2, encontrada 329,2.

ETAPA D:

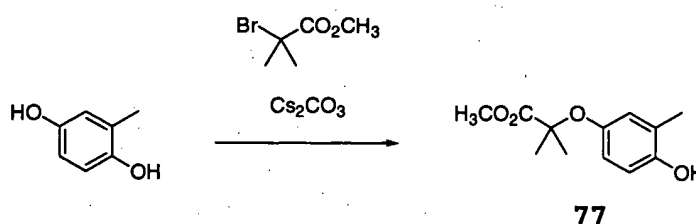
(4-benzilóxi-2-metil-fenóxi)-*terc*-butil-dimetil-silano **73** (5,03 g, 15,3 mmols) é dissolvido em THF (30 mL). Uma solução de 1 M de fluoreto de tetra-(*n*-butil)amônio em THF (18 mL, 18 mmols) é adicionado. Em segui-
 15 da a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Concentração até a secura e purificação por cromatografia de sílica-gel (10-30% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram 4-benzilóxi-2-metil-fenol **74**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,42 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 6,78 (s, 1H),
 20 6,69 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

ETAPA E:

4-benzilóxi-2-metil-fenol **74** (3,06 g, 14,3 mmols) é dissolvido em acetonitrila (60 mL). Carbonato de cézio em pó (8,71 g, 26,7 mmols) é adicionado à solução vigorosamente agitada. Éster metílico de ácido 2-bromo-
 25 2-metil-propiónico (2,20 mL, 17,0 mmols) é adicionado e a mistura é agitada a 60°C durante 6 horas. Filtração e concentração produziram éster metílico de ácido 2-(4-benzilóxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiónico **75** (5,11 g, quant.) como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,37 (m, 5H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,21
 30 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). MS calculada para C₁₉H₂₂NaO₄ (M+Na⁺) 337,2, encontrada 337,2.

ETAPA F:

Éster metílico de ácido 2-(4-benzilóxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiónico **75** (5,11 g, 14,3 mmols) é dissolvido em etanol (120 mL). A solução é desgaseificada com nitrogênio, em seguida tratada com uma quantidade catalítica de negro de paládio a 5% em carbono (1,50 g, 4% em mol). A solução é agitada sob 4,21 Kg/cm² (60 psi) de hidrogênio durante 15 horas. Filtração e concentração produziram um óleo. Cromatografia de sílica-gel (hexanos para 60% acetato de etila em hexanos) forneceu éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiónico **76** (3,42 g, quant.) como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,64 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). MS calculada para C₁₂H₁₆NaO₄ (M+Na⁺) 247,1, encontrada 247,1.

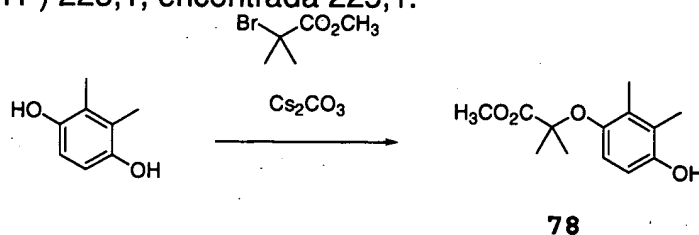


INTERMEDIÁRIO 77:

Éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiónico.

2-metil-hidroquinona (1,01 g, 8,13 mmols) é dissolvido em acetonitrila (15 mL). Carbonato de cézio em pó (2,86 g, 8,78 mmols) é adicionado à solução vigorosamente agitada. Éster metílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (1,10 mL, 8,50 mmols) dissolvido em acetonitrila (5 mL) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Filtração e concentração, seguido por purificação por cromatografia de sílica-gel (10-70% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram o éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-2-metil-propiónico **77** como um óleo: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,61 (m, 3H), 4,53 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). A estrutura é confirmada por um experimento NOESY (a ressonância em 1,53 ppm tem um nOe positivo de resistência média com os sinais aromáticos em torno de 6,61 ppm, nenhum nOe é observado com o grupo metila a 2,19 ppm). MS calculada para

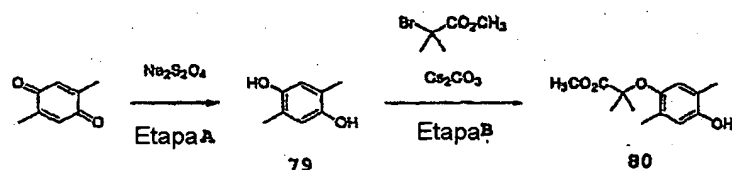
$C_{13}H_{17}O_4$ ($M+H^+$) 225,1, encontrada 225,1.



INTERMEDIÁRIO 78:

Éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,3-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico.

Seguindo o procedimento para o Intermediário 77, exceto que substituindo a hidroquinona apropriada, o composto do título é preparado como um líquido claro: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,50 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). MS calculada para $C_{13}H_{18}NaO_4$ ($M+Na^+$) 261,1, encontrada 261,1.



INTERMEDIÁRIO 80:

Éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico.

ETAPA A:

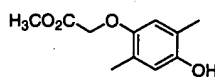
2,5-dimetilquinona (5,41 g, 39,7 mmols) é suspenso em éter dietílico (70 mL). Água (100 mL) é adicionada, seguido por ditionita de sódio sólida (20,30 g, 116,6 mmols). A mistura resultante é agitada vigorosamente. A mistura inicialmente amarela tornou-se vermelho carregado, em seguida incolor. Separação da camada orgânica, lavagem com água e salmoura, secagem em Na_2SO_4 e concentração produziram 2,5-dimetilhidroquinona **79** como um sólido branco: 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,32 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 1,99 (s, 6H).

ETAPA B:

2,5-dimetilhidroquinona **79** (3,73 g, 27 mmols) é dissolvido em dimetilformamida (20 mL) e acetonitrila (60 mL). Carbonato de cézio em pó

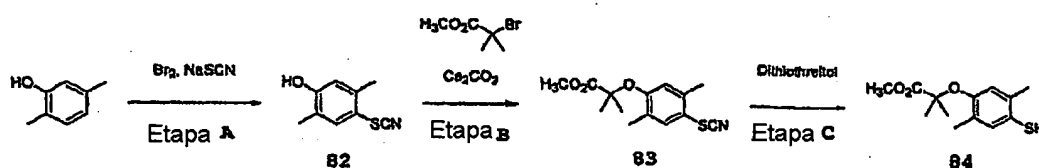
(9,16 g, 28,1 g) é adicionado à solução vigorosamente agitada, seguido por éster metílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (3,50 mL, 27,0 mmols). A mistura é agitada a 75°C durante 18 horas. Filtração e concentração, seguido por purificação por cromatografia de sílica-gel (5-30% de gradiente, acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico **80** como um óleo. A cromatografia também produziu hidroquinona recuperada **79**. **80**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,57 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 261,1, encontrada 261,1.

10

**81****INTERMEDIÁRIO 81:**

Éster metílico de ácido (4-hidróxi-2,5-dimetil-fenóxi)-acético.

Seguindo o procedimento para o Intermediário **80**, exceto que substituindo o bromoacetato apropriado, o composto do título é preparado como um vidro claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

**INTERMEDIÁRIO 84:**

Éster metílico de ácido 2-(4-Mercapto-2,5-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico.

ETAPA A:

2,5-dimetilfenol (10,04 g, 82,2 mmols) é dissolvido em metanol (40 mL). Tiocianato de sódio (15,87 g, 195,8 mmols) e brometo de sódio (7,37 g, 71,6 mmols) são adicionados e a mistura é agitada a 0°C. Bromo (4,50 mL, 87,6 mmols) dissolvido em metanol (40 mL) é adicionado gota a gota ao mesmo tempo que agitando vigorosamente. Na conclusão da adição, a mistura é agitada a 50°C durante 1 hora. A mistura é resfriada e con-

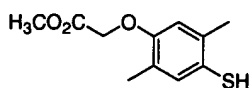
centrada. O resíduo é apreendido em acetato de etila e filtrado. O filtrado é lavado com NaHCO_3 aquoso saturado, água, e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado para fornecer 2,5-dimetil-4-tiocianato-fenol **82** como um óleo que solidificou-se em secagem sob vácuo elevado: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,38 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

ETAPA B:

2,5-dimetil-4-tiocianato-fenol **82** (5,75 g, 32,1 mmol) é dissolvido em acetonitrila (25 mL). Carbonato de cézio em pó (15,32 g, 47,0 mmols) é adicionado. Em seguida éster metílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (4,50 mL, 34,8 mmols) é adicionado e a mistura é agitada a 60°C durante 18 horas. Filtração e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (0 - 50% acetato de etila em hexanos) produziu éster metílico de ácido 2-(2,5-dimetil-4-tiocianato-fenóxi)-2-metil-propiónico **83** como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (rotâmeros estão presente; os dados dados são para o isômero mais abundante) δ = 7,39 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 302,1, encontrada 302,1.

ETAPA C:

Éster metílico de ácido 2-(2,5-dimetil-4-tiocianato-fenóxi)-2-metil-propiónico **83** (3,88 g, 13,9 mmols) é dissolvido em metanol (50 mL). Diidrogenofosfato de potássio (0,23 g, 1,69 mmol), água (6 mL), e ditiotreitól (2,80 g, 18,2 mmols) são adicionados e a mistura é agitada ao refluxo durante 3 horas. Após resfriamento e concentração, o resíduo é apreendido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado para produzir um óleo. Purificação por cromatografia de sílica-gel (0-65% acetato de etila em hexanos) forneceu éster metílico de ácido 2-(4-mercaptop-2,5-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico **84** como um óleo incolor: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,09 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

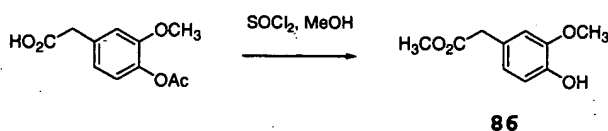


85

INTERMEDIÁRIO 85:

Éster metílico de ácido (4-mercapto-2,5-dimetil-fenóxi)-acético.

- Seguindo o procedimento para o Intermediário 84, exceto que substituindo o bromoacetato apropriado, o composto do título é preparado como um líquido claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,11 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

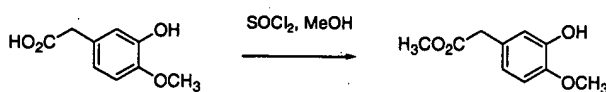


86

INTERMEDIÁRIO 86:

Éster metílico de ácido (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-acético.

- Ácido (4-acetóxi-3-metóxi-fenil)-acético (2,0 g, 8,9 mmol) é dissolvido em metanol (15 mL). Cloreto de tionila (1,5 mL, 20,6 mmols) é adicionado gota a gota com vigorosa agitação. A mistura é agitada a 50°C durante a noite. Resfriamento e concentração produziram o éster metílico de ácido (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-acético 86 (1,8 g, quant.) como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,10 (br. s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H).



87

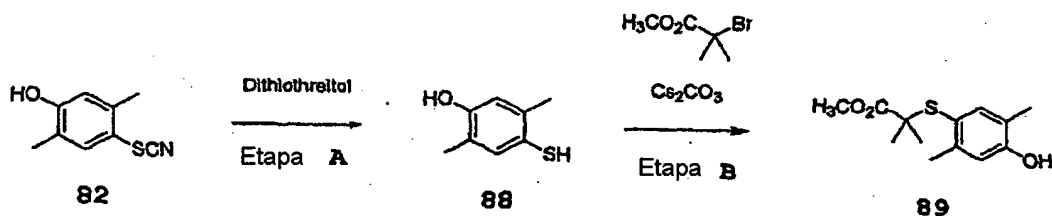
20

INTERMEDIÁRIO 87:

Éster metílico de ácido (3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acético.

- Ácido (3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acético (5,0 g, 27,4 mmols) é dissolvido em metanol (30 mL). Cloreto de tionila (2,0 mL, 27,5 mmols) é adicionado gota a gota com vigorosa agitação. A mistura é agitada a 50°C durante a noite. Resfriamento e concentração produziram éster metílico de ácido (3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acético 87 como um óleo: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J =

8,2, 2,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).



INTERMEDIÁRIO 89:

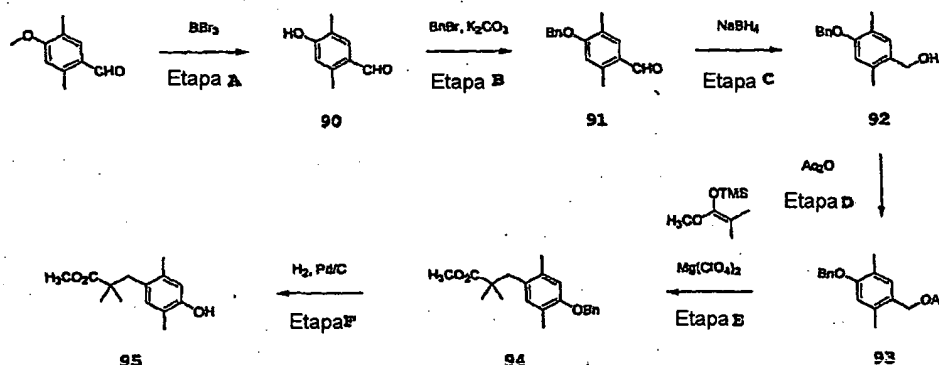
Éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico.

5 ETAPA A:

2,5-dimetil-4-tiocianato-fenol **82** (1,50 g, 8,4 mmols) é dissolvido em metanol (30 mL). Diidrogeniofosfato de potássio (0,32 g, 2,35 mmols), água (4 mL), e ditiotretol (2,17 g, 14,1 mmols) são adicionados e a mistura é agitada ao refluxo durante 3 horas. Após resfriamento e concentração, o resíduo é apreendido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado para produzir um óleo. Purificação por cromatografia de sílica-gel (0-65% acetato de etila em hexanos) forneceu 4-mercapto-2,5-dimetil-fenol **88** como uma cera incolor: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 155,1, encontrada 155,0.

ETAPA B:

4-mercapto-2,5-dimetil-fenol **88** (0,44 g, 2,85 mmols) é dissolvido em acetonitrila (5 mL). Carbonato de cézio em pó (1,55 g, 4,8 mmols) é adicionado. Em seguida éster metílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (0,350 mL, 2,7 mmols) é adicionado e a mistura é agitada a 25°C durante 3 horas. Filtração e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (10-50% acetato de etila em hexanos) produziram éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico **89** como uma cera: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,17 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 255,1, encontrada 255,1.



INTERMEDIÁRIO 95.

Éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico.

ETAPA A:

- 5 4-metóxi-2,5-dimetil-benzaldeído (1,24 g, 7,55 mmols) é dissolvido em diclorometano seco (12 mL). Tribrometo de boro puro (1,75 g, 18,5 mmols) é adicionado gota a gota, com agitação. Um precipitado de cor castanha começou a formar-se. A suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura homogênea é vertida sobre 150 g de gelo. Após
- 10 o gelo ter derretido, o fenol sólido **90** é isolado por filtração e secado (1,28 g, quantitativo). ¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆) δ = 10,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

ETAPA B:

- 15 4-hidróxi-2,5-dimetil-benzaldeído **90** (30,56 g,, 0,2 mol) é dissolvido em acetonitrila (150 mL). Brometo de benzila (24 mL, 0,2 mol) é adicionado, seguido por carbonato de potássio em pó (36,92 g, 0,27 mol). A mistura é agitada a 60°C durante 18 horas. Resfriamento e concentração, seguido por cromatografia de sílica-gel (0–20% acetato de etila em hexanos) produziram 4-benzilóxi-2,5-dimetil-benzaldeído **91** como um óleo incolor. ¹H-RMN
- 20 (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,13 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C₁₆H₁₇O₂ (M+H⁺) 241,1, encontrada 241,1.

ETAPA C:

- 25 4-benzilóxi-2,5-dimetil-benzaldeído **91** (4,77 g, 20 mmols) é dissolvido em éter dietílico (30 mL). Boroidreto de sódio (1,0 g, 27 mmols) é

- adicionado em uma porção, seguido por 5 mL de etanol absoluto. A mistura é vigorosamente agitada durante 3 horas em temperatura ambiente, em seguida cuidadosamente vertida sobre 100 mL de HCL a 1N aquoso. Extração com acetato de etila, lavagem com água e salmoura, em seguida concentração produzem (4-benzilóxi-2,5-dimetil-fenil)-metanol **92** como um sólido macio. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

ETAPA D:

- (4-benzilóxi-2,5-dimetil-fenil)-metanol **92** (4,79 g, 19,7 mmols) e diisopropilamina de etila (6,0 mL, 34,4 mmols) são dissolvidos em diclorometano (80 mL). Anidrido acético (2,5 mL, 26,4 mmols) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Lavagem com HCL a 1N, água, NaHCO_3 aquoso saturado, NH_4Cl aquoso saturado e salmoura, seguida por secagem em MgSO_4 e concentração produz éster 4-benzilóxi-2,5-dimetil-benzílico de ácido acético **93** como um óleo (4,93 g, quant.). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,39 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

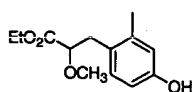
ETAPA E:

- Éster 4-benzilóxi-2,5-dimetil-benzílico de ácido acético **93** (0,56 g, 2 mmols) é dissolvido em diclorometano seco (5 mL). (1-Metóxi-2-metil-propenilóxi)-trimetilsilano (1 mL, 5 mmols) e perclorato de magnésio (0,09 g, 0,4 mmol) são adicionados e a suspensão é agitada durante a noite. Filtração e cromatografia de sílica-gel (0-30% acetato de etila em hexanos) produzem éster metílico de ácido 3-(4-benzilóxi-2,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico **94** como um óleo. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,37 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

ETAPA F:

- Éster metílico de ácido 3-(4-benzilóxi-2,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico **94** (0,45 g, 1,4 mmol) é dissolvido em etanol (20 mL). Negro de paládio em carbono (5%; 0,16 g, 5% em mol) é adicionado e a mistu-

ra é vigorosamente agitada sob 1 atm. de hidrogênio durante 18 horas. Filtração e concentração produziram éster metílico de ácido 3-(4-hidróxi-2,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico **95** como um óleo (0,11 g, 34%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,75 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).

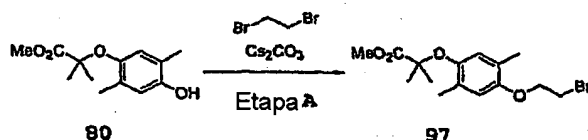


96

INTERMEDIÁRIO 96:

Éster etílico de ácido ($\pm$)-2-metóxi-3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-propiónico.

Seguindo o procedimento para o Intermediário **46**, exceto que substituindo o metoxiacetato apropriado, o composto do título é preparado como um óleo claro: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,96 (dd, J = 5,4, 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,96 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 233,1, encontrada 233,1.



INTERMEDIÁRIO 97:

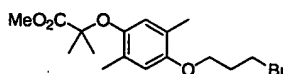
Éster metílico de ácido 2-[4-(2-bromo-etóxi)-2,5-dimetil-fenóxi]-2-metil-propiónico.

ETAPA C:

Intermediário **80** (0,25 g, 1,05 mmols), 1,2-dibromoetano (0,90 mL, 10,5 mmols) e Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,25 mmols) são suspensos em acetonitrila seca (7 mL). A mistura é aquecida para 80°C durante a noite. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e o solvente removido em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (sílica, gradiente de DCM/MeOH) para fornecer éster metílico de ácido 2-[4-(2-bromo-etóxi)-2-metil-fenóxi]-2-metil-propiónico **97** (0,24 g, 66%) como um

óleo incolor: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 345,1, encontrada 345,0.

5



98

INTERMEDIÁRIO 98:

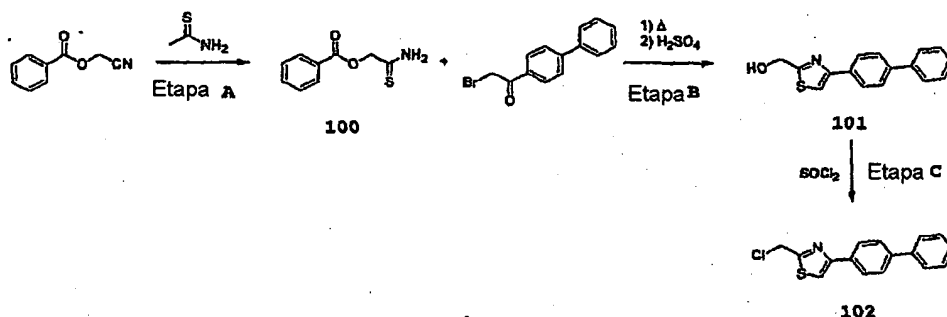
Éster metílico de ácido 2-[4-(3-bromo-propóxi)-2,5-dimetil-fenóxi]-2-metil-propiónico.

10

Seguindo o procedimento para o Intermediário 97, exceto que substituindo 1,3-dibromopropano por 1,2-dibromoetano, o composto do título é preparado como um óleo claro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,49 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). MS calculada para

15

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 359,1, encontrada 359,0.



INTERMEDIÁRIO 102:

4-Bifenil-4-il-2-clorometil-tiazol.

ETAPA A:

Benzoiloxiacetonitrila (10 g, 62 mmols) e tioacetamida (11,6 g, 155 mmols) são dissolvidos em DMF (40 mL). HCl (60 mL de 4N em dioxano, 235 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura é resfriada e vertida em água (100 mL) e extraída com EtOAc (80 mL). A camada orgânica é lavada com água (100 mL), NaHCO_3 saturado (2 x 100 mL), em seguida salmoura (100 mL), secada (MgSO_4), filtrada e eva-

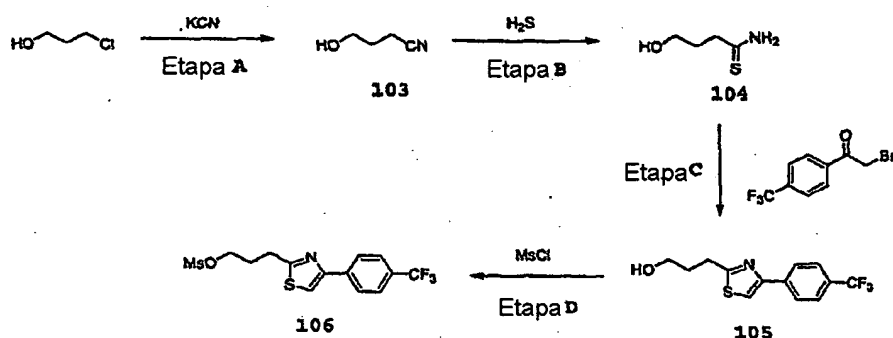
porada para fornecer éster de tiocarbamoilmetila de ácido benzóico bruto **100** que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para $C_9H_{10}NO_2S$ ($M+H^+$) 196,0, encontrada 196,0.

ETAPA B:

- 5 Éster tiocarbamoilmetila de ácido benzóico **100** (2,8 g, 14,3 mmols) e 1-bifenil-4-il-2-bromo-etanona (3,9 g, 14,3 mmols) são dissolvidos em MeOH (20 mL) e aquecidos ao refluxo durante 16 horas. H_2SO_4 concentrado (2 mL) é adicionado e o refluxo continuado durante 24 horas. A mistura é resfriada e vertida em água (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 80 mL).
- 10 As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com água (100 mL), $NaHCO_3$ saturado (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas e Purificadas por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer (4-bifenil-4-il-tiazol-2-il)-metanol **101** (0,86 g, 23%). MS calculada para $C_{16}H_{14}NOS$ ($M+H^+$) 268,1, encontrada 268,1.

15 ETAPA C:

- (4-bifenil-4-il-tiazol-2-il)-metanol **101** (860 mg, 3,22 mmols) é dissolvido em THF seco (20 mL), em seguida cloreto de tionila (0,47 mL, 6,43 mmols) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é vertida em uma solução saturada de $NaHCO_3$
- 20 (20 mL) e extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica é lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e evaporada para fornecer 4-bifenil-4-il-2-clorometil-tiazol **102** (0,50 g, 55%) como um pó bege. 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). MS calculada para $C_{16}H_{13}ClNS$
- 25 ($M+H^+$) 286,0, encontrada 286,0.



INTERMEDIÁRIO 106:

Éster 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propílico de ácido metanossulfônico.

ETAPA A:

- 5 Cianeto de potássio (25,4 g, 0,39 mol) é suspenso em uma mistura de etanol (120 mL) e água (40 mL). 3-Cloropropanol (26,8 mL, 0,32 mol) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 90 minutos. Após filtrar o material insolúvel o óleo restante é diluído 13,33 Pa (100 mTorr, 75°C) para fornecer 4-hidróxi-butironitrila **103** (10 g, 37%) como um óleo in-
- 10 color: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 3,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,84 (quint, $J = 6,5$ Hz, 2H).

ETAPA B:

- 15 4-hidróxi-butironitrila **103** (7,5 g, 90 mmols) é dissolvido em piridina (60 mL). Trietilamina (25 mL) é adicionado e a solução é estimulada com nitrogênio. Em seguida gás de sulfeto de hidrogênio é borbulhado constantemente através da solução durante 3,5 horas. Concentração produziu 4-hidróxi-tiobutiramida **104** como um óleo amarelo: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 3,78 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,91 (quint, $J = 6,5$ Hz, 2H).

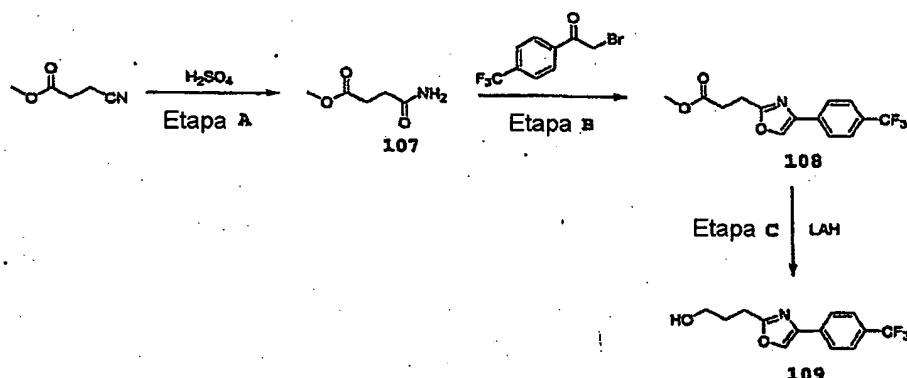
ETAPA C:

- 20 4-hidróxi-tiobutiramida **104** (7,0 g, 59 mmols) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (15,7 g, 59 mmols) são dissolvidos em EtOH (50 mL) e aquecidos para 80°C durante 5 horas. A mistura é concentrada e purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propan-1-ol **105** como um sólido in-
- 25 color: MS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NOS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 288,1, encontrada 288,1.

ETAPA D:

- 30 3-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propan-1-ol **105** (2,5 g, 8,7 mmols) e etildiisopropilamina (3,5 mL, 21,2 mmol) são dissolvidos em diclorometano (35 mL). Cloreto de mesila (0,85 mL, 11,0 mmols) são adicionados gota a gota e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida a mistura é diluída com DCM e lavada com H_2O e salmoura. A camada orgânica é secada (MgSO_4), filtrada e concentrada para fornecer o

mesilato **106** como um óleo marrom claro: MS calculada para $C_{14}H_{15}F_3NO_3S_2$ ($M+H^+$) 366,0, encontrada 366,1.



INTERMEDIÁRIO 109:

3-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propan-1-ol.

5 ETAPA A:

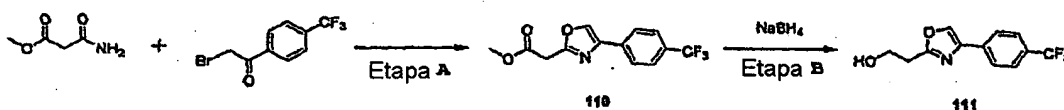
Éster metílico de ácido 3-ciano-propiónico (3,0 g, 2,7 mmols) é dissolvido em metanol (6 mL) e agitado em um banho de gelo. Ácido sulfúrico concentrado (12 mL) é adicionado lentamente, em seguida o banho de gelo é removido e a mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente. O ácido é saciado adicionando-se $NaHCO_3$ sólido e água, o produto é extraído com EtOAc e secado para fornecer éster metílico de ácido succinâmico **107** como um sólido branco: 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) 5,64 (s, br, NH_2), 3,51 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H).

ETAPA B:

Éster metílico de ácido succinâmico **107** (0,7 g, 5,3 mmols) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (0,71 g, 2,7 mmols) são agitados puros a $80^\circ C$ durante 4 horas. Em seguida a mistura é dissolvida em EtOAc e lavada com H_2O e salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. A mistura é purificada por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico **108** como um óleo incolor: 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). MS calculada para $C_{14}H_{13}F_3NO_3$ ($M+H^+$) 300,1, encontrada 300,0.

25 ETAPA C:

O éster metílico de ácido 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico **108** (0,26 g, 0,87 mmol) é colocado em um frasco secado por chama, dissolvido em THF/DCM 1:1 (5 mL) e inundado com argônio. Após resfriamento para 0°C, aluminotetraidreto de lítio (0,87 mL 1M em THF, 0,87 mmol) é adicionado gota a gota durante um período de 45 minutos. Decaidrato de sulfato de sódio (0,28 g, 0,87 mmol) é adicionado lentamente em porções, o banho de gelo é removido e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida a mistura é filtrada através de celita e lavada com DCM e EtOAc. Os solventes são removidos em vácuo para produzir 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propan-1-ol **109** (0,24 g, quant.) como um vidro incolor : ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H). MS calculada para C₁₃H₁₃F₃NO₂ (M+H⁺) 272,1, encontrada 272,0.



15 INTERMEDIÁRIO 111:

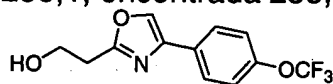
2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-etanol.

ETAPA A:

Éster metílico de ácido malonâmico (22,0 g, 187 mmol) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (10 g, 37,4 mmols) são aquecidos para 130 °C com agitação durante 2 horas. Água (30 mL) é adicionado e o produto é extraído com EtOAc (2 x 40 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água (30 mL) e salmoura (30 mL), secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster metílico de ácido [4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-acético **110** como um óleo incolor: ¹H-RMN (400MHz, CD-Cl₃) 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS calculada para C₁₃H₁₁F₃NO₃ (M+H⁺) 286,1, encontrada 286,1.

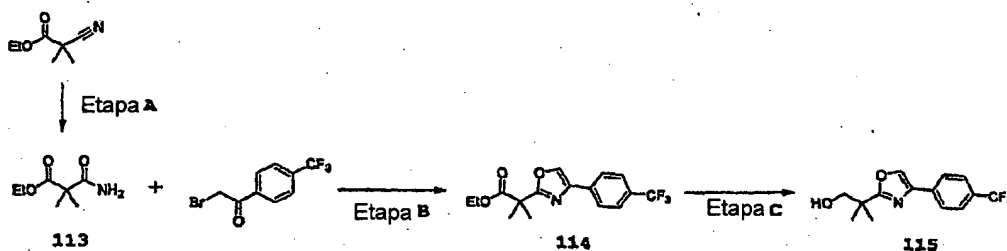
ETAPA B:

Éster metílico de ácido [4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-acético **110** (1,8 g, 6,31 mmols) é dissolvido em THF seco (40 mL). Boroidreto de sódio (377 mg, 10,1 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo por 16 horas. A reação é vertida em 1 N de HCl (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com 1 N de HCl, secadas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para fornecer o composto do título **111**: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,10 (m, 3H), 3,77 (s, 1H). MS calculada para C₁₂H₁₁F₃NO₂ (M+H⁺) 258,1, encontrada 258,1.

**112****INTERMEDIÁRIO 112:**

2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-2-il]-etanol.

Seguindo o procedimento de Intermediário **111**, exceto que substituindo 2-bromo-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etanona por 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona, o composto do título é preparado um óleo vermelho. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H). MS calculada para C₁₂H₁₁F₃NO₃ (M+H⁺) 274,1, encontrada 274,1.

**INTERMEDIÁRIO 115:**

2-Metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propan-1-ol.

ETAPA A:

Éster etílico de ácido ciano-dimetil-acético (3 g, 21,2 mmols) é dissolvido em EtOH (5 mL), em seguida concentrada H₂SO₄ (20 mL) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação é vertida em água (100 mL) e NaHCO₃ é adicionado porção a porção

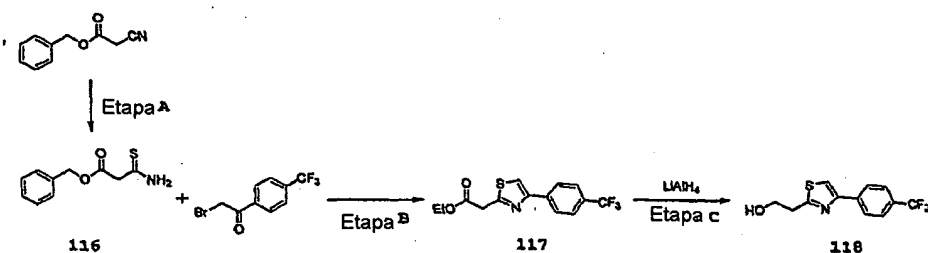
para pH neutro. Em seguida a mistura é extraída com EtOAc (3 x 60 mL). As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas e evaporadas para fornecer éster etílico de ácido 2,2-dimetil-malonâmico **113** como um óleo claro. ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

ETAPA B:

Éster etílico de ácido 2,2-dimetil-malonâmico **113** (3,0 g, 11,4 mmols) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (2,7 g, 17,1 mmols) são aquecidos para 130°C com vigorosa agitação durante 2 horas. Em seguida água (30 mL) é adicionada e o produto é extraído com EtOAc (2 x 40 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água (30 mL) e salmoura (30 mL), secadas (MgSO_4), filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia instantânea (gradiente EtOAc/Hexanos) para fornecer éster etílico de ácido 2-metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico **114** como um óleo incolor. MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 328,1, encontrada 328,1.

ETAPA C:

Éster etílico de ácido 2-Metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico **114** (2,6 g, 7,94 mmols) é dissolvido em THF seco (40 mL). Boroidreto de sódio (1,5 g, 40,2 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 64 horas. A reação é vertida em 1 N de HCl (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com 1 N HCl, secadas (MgSO_4), filtradas e evaporadas para fornecer o composto do título **115**: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 286,1, encontrada 286,1.



INTERMEDIÁRIO 118:

2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etanol.

ETAPA A:

Éster benzílico de ácido ciano-acético (2 g, 11,4 mmols) e tioacetamida (2,14 g, 28,5 mmols) são dissolvidos em DMF (7 mL). HCl (10,8 mL de 4N em dioxano, 43,3 mmols) é adicionado e a mistura é aquecida para 100°C durante 2 horas. A mistura é resfriada, vertida em água (30 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica é lavada com água (20 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 20 mL), em seguida salmoura (20 mL), secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer Éster benzílico de ácido tiocarbamoil-acético bruto **116** que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para C₁₀H₁₂NO₂S (M+H⁺) 210,1, encontrada 210,0.

ETAPA B:

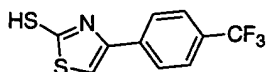
Éster benzílico de ácido tiocarbamoil-acético **116** (0,8 g, 3,8 mmols) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (1,0 g, 3,81 mmols) são dissolvidos em EtOH (20 mL) e aquecidos ao refluxo durante 2 horas. A mistura é resfriada e filtrada para fornecer éster etílico de ácido [4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-acético **117**. MS calculada para C₁₄H₁₃F₃NO₂S (M+H⁺) 316,1, encontrada 316,0.

ETAPA C:

Éster etílico de ácido [4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-acético **117** (397 mg, 1,26 mmol) é dissolvido em THF seco (10 mL), em seguida LiAlH₄ (1,26 mL de 1 M em THF, 1,26 mmol) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação é extinta por lenta adição de água (5 mL) e extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica é lavada com 1 N de HCl (10 mL), secada (MgSO₄), filtrada, evaporada e purificada por cromatografia de coluna *flash* (gradiente EtOAc/Hexano) para fornecer 2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etanol **118** como um pó branco. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H). MS calculada para C₁₂H₁₁F₃NOS (M+H⁺) 274,0, encontrada 274,0.

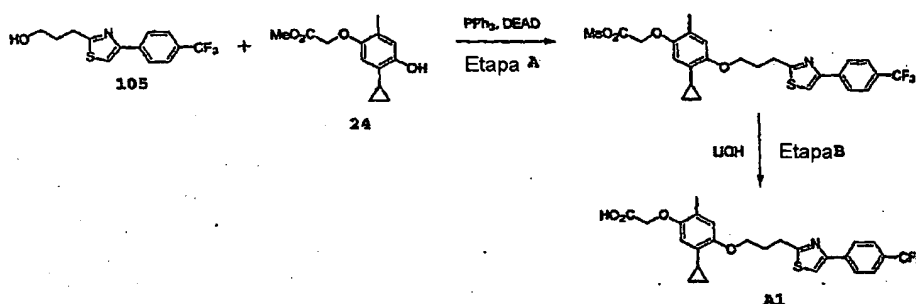
INTERMEDIÁRIO 119:

4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-tiol.



119

2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (10 g, 37,4 mmols) e ditiocarbamato de amônio (4,2 g, 37,4 mmols) são dissolvidos em acetona seca (100 mL) e aquecidos ao refluxo durante 2 horas. A solução é resfriada e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida filtrada e lavada com acetona para fornecer 4-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-2-tiol **119** como um sólido branco: ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H). MS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 262,1, encontrada 262,0.



10 EXEMPLO A1

Ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético.

ETAPA A:

Intermediário **105** (25 mg, 0,09 mmol), intermediário **24** (26 mg, 0,11 mmol) e trifenilfosfina (35 mg, 0,14 mmol) são dissolvidos em DCM seco (1 mL) e resfriado para 0°C. Após a lenta adição de azodicarboxilato de dietila (29 μL , 0,18 mmol) a solução é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente é removido para fornecer éster metílico de ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético bruto que é usado sem outra purificação na etapa B.

ETAPA B:

O éster metílico de ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético bruto é dissolvido em THF (1,8 mL), uma solução de 1 M LiOH em H_2O (0,6 mL) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura é aci-

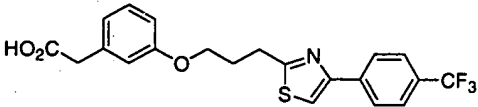
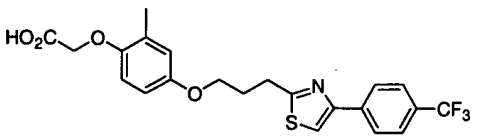
dificada com HCl a 1M (0,7 mL), DCM (10 mL) é adicionado e a camada orgânica lavada com H₂O (3x5 mL). A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificado em HPLC de fase reversa (gradiente H₂O/MeCN) para fornecer o composto do título **A1** como um vidro incolor :

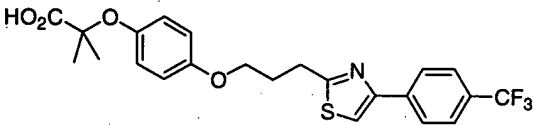
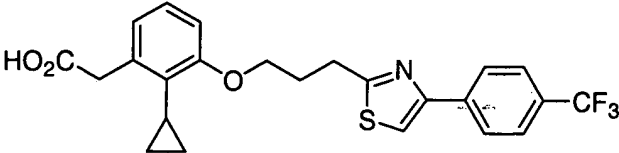
- 5 ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,37 (m, 2H). MS calculada para C₂₅H₂₅F₃NO₄S (M+H⁺) 492,1, encontrada 492,2.

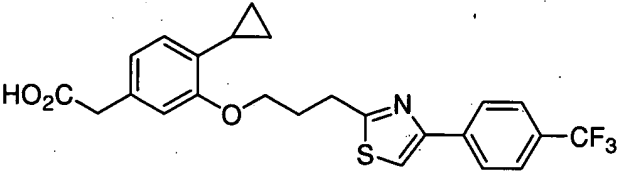
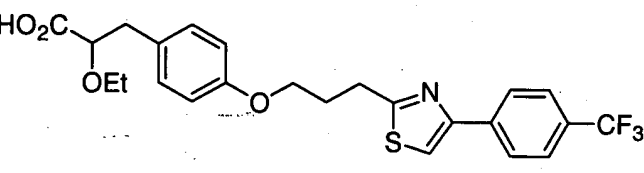
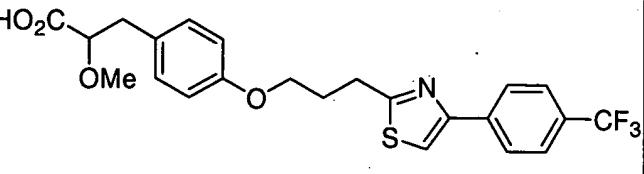
10

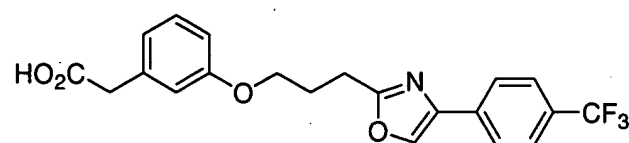
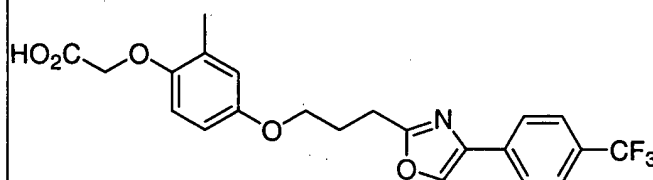
Repetindo os procedimentos descritos nos exemplos acima Exemplos, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificado na Tabela 1, são obtidos.

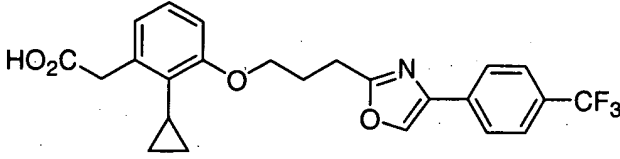
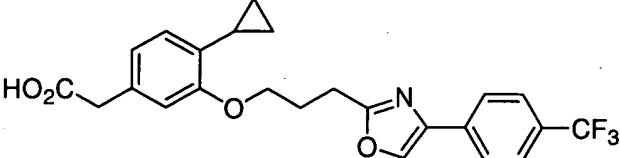
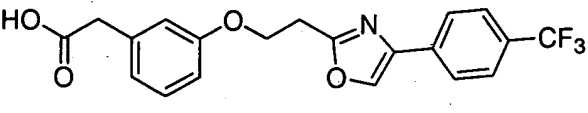
TABELA 1

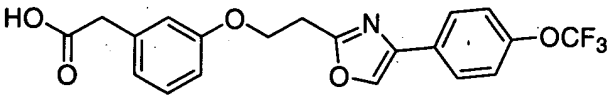
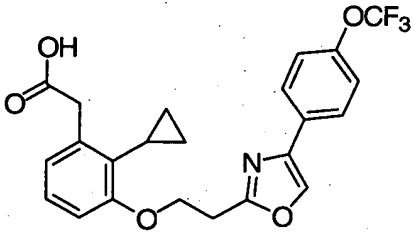
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A2		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (m, 3H), 3,89 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H). MS calculada para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 422,1, encontrada 422,1.
A3		MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 452,1, encontrada 452,1.

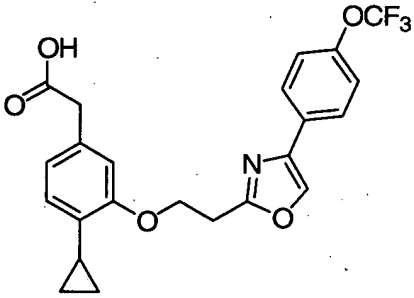
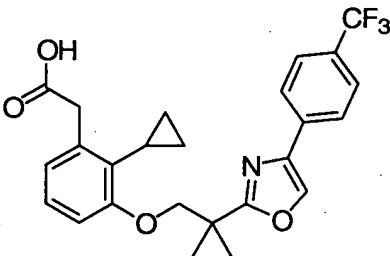
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A4		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,1, encontrada 466,2.
A5		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 462,1, encontrada 462,2.

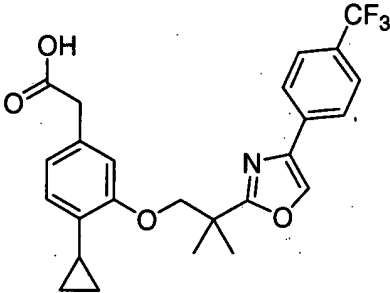
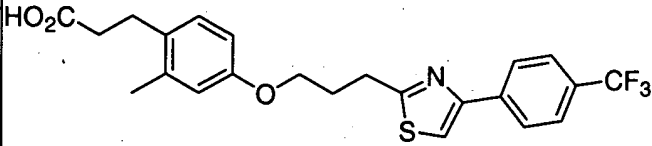
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A6		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,56 (m, 2H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 462,1, encontrada 462,2.
A7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,28 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₅ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 480,1, encontrada 480,2.
A8		MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,1, encontrada 466,1.

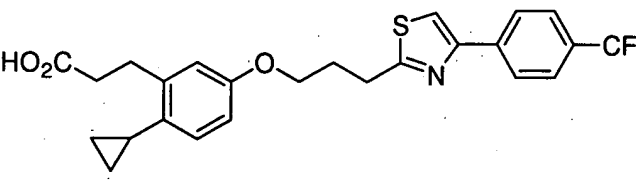
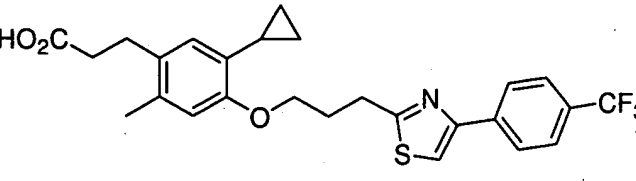
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,31 (m, 2H). MS calculada para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 406,1, encontrada 406,1.
A10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,67 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₅ (M+H ⁺) 436,1, encontrada 436,1.

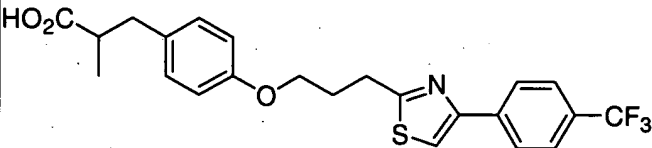
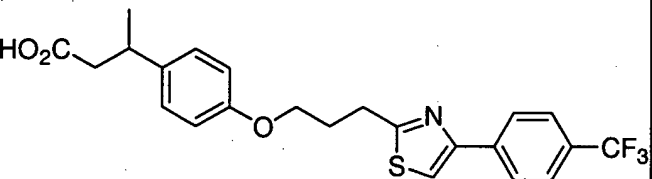
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,12 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,66 (m, 2H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 446,2, encontrada 446,1.
A14		MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 446,2, encontrada 446,1.
A15		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (m, 4H), 4,47 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H). MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 392,1, encontrada 392,0.

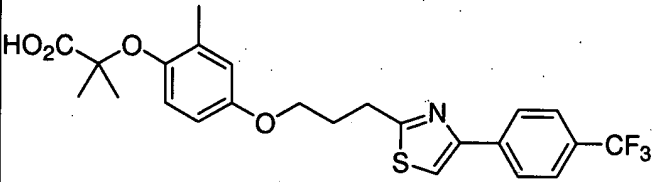
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (m, 4H), 4,32 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,25 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H). MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ F ₃ NO ₅ (M+H ⁺) 408,1, encontrada 408,1.
A17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 4,32 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,37 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,43 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₁ F ₃ NO ₅ (M+H ⁺) 448,1, encontrada 448,1.

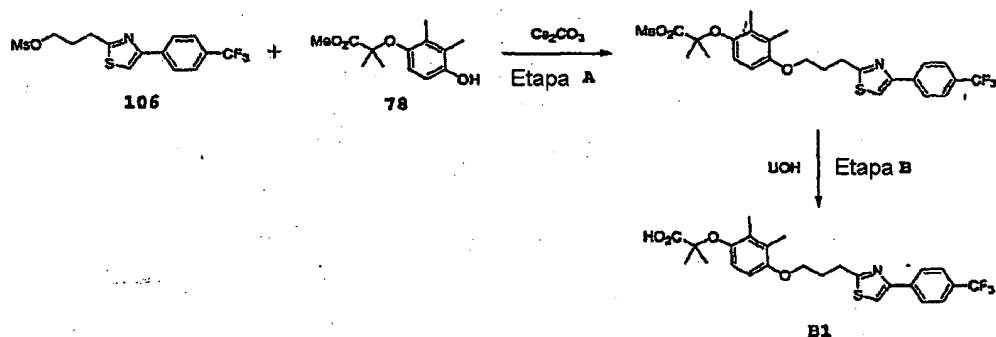
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ^1H RMN e/ou MS (m/z)
A18		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (m, 3H), 4,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 448,1, encontrada 448,1.
A19		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,49 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,44 (m, 2H). MS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 460,2, encontrada 460,2.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A20		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 0,66 (m, 2H), 0,41 (m, 2H). MS calculada para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 460,2, encontrada 460,1.
A21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,99 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 2,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 450,2, encontrada 450,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A22		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,98 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). MS calculada para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 477,2, encontrada 477,2.
A23		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,62 (m, 2H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₇ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 490,2, encontrada 490,2.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A26		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 13,4, 7,7 Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 450,2, encontrada 450,1.
A27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 15,4; 8,0 Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 450,2, encontrada 450,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
A28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₅ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 480,2, encontrada 480,1.



EXEMPLO B1

Ácido 2-(2,3-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico.

ETAPA A:

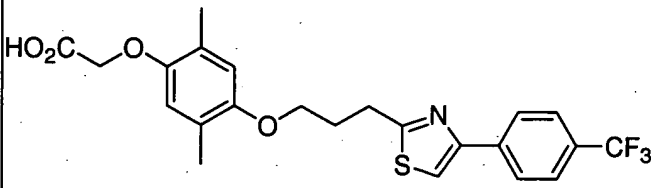
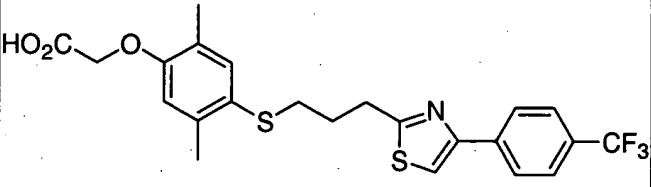
- 5 Éster 3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propílico de ácido metanossulfônico **106** (37 mg, 0,10 mmol) e éster metílico de ácido 2-(4-hidróxi-2,3-dimetil-fenóxi)-2-metil-propiónico **78** (23,8 mg, 0,10 mmol) são dissolvidos em acetonitrila seco (2 mL). Carbonato de cézio em pó (50 mg, 0,16 mmol) é adicionado e a solução é vigorosamente agitada a 55°C durante 6
- 10 horas. Filtração e concentração produziu éster metílico de ácido 2-(2,3-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-

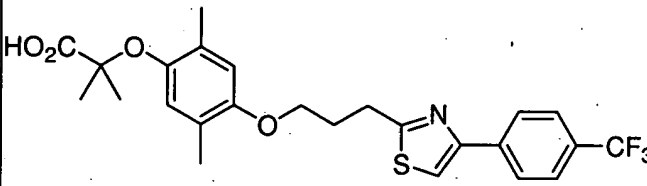
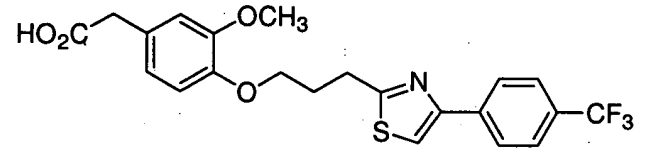
propiónico bruto que é usado sem outra purificação na Etapa B.

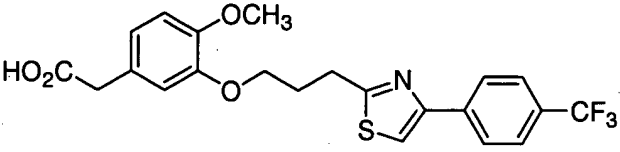
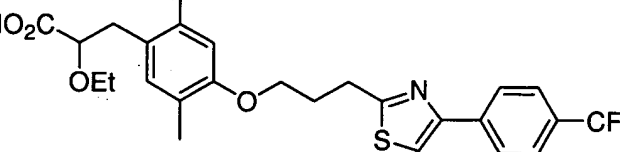
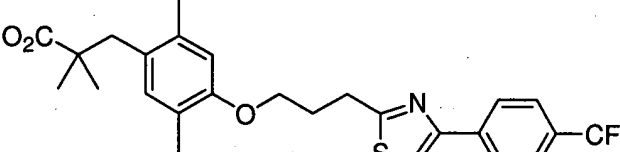
ETAPA B:

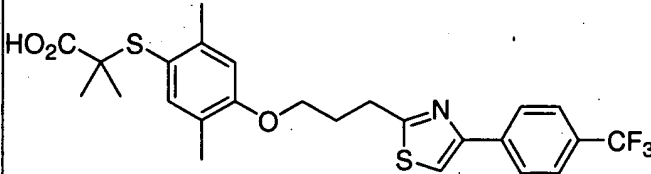
O éster metílico de ácido 2-(2,3-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico bruto é dissolvido em di-
 5 xano (1,5 mL). Monoidrato de hidróxido de lítio (0,10 g, excesso) e água (0,5 mL) são adicionados. A mistura é agitada a 60°C durante 2 horas. Resfria-
 mento para temperatura ambiente, concentração, acidificação com HCL a 1N, e purificação em HPLC de fase reversa (gradiente H₂O/MeCN) fornece-
 ram o composto do título **B1** como um óleo incolor: ¹H-RMN (400 MHz, CD-
 10 Cl₃) δ = 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,54 (s, 6H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ = -62,49. MS calculada para C₂₅H₂₇F₃NO₄S (M+H⁺) 494,2, encontra-
 da 494,2.

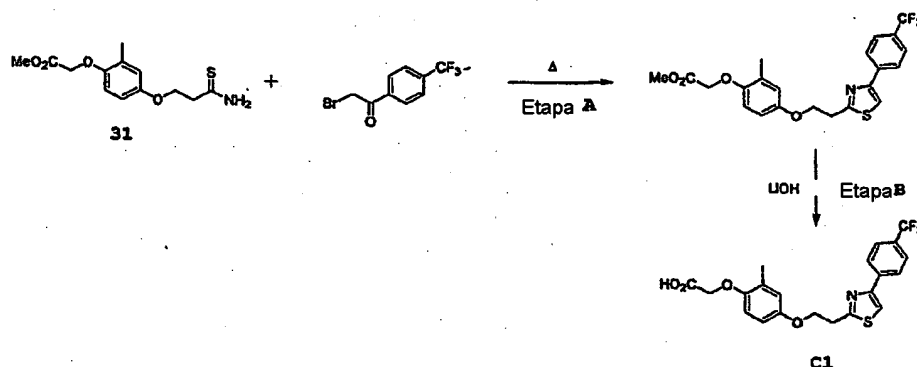
15 Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificado na Tabela 2, são obtidos.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
B4		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,54. MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,2, encontrada 466,1.
B5		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,54. MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,2, encontrada 466,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
B6		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,54 (s, 6H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,51. MS calculada para C ₂₅ H ₂₇ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 494,2, encontrada 494,1.
B7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,84 (m, 3H), 4,39 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (m, 2H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,56. MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 452,2, encontrada 452,2.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H-RMN e/ou MS (m/z)
B8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,16 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,31 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,51. MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 452,2, encontrada 452,2.
B9		MS calculada para C ₂₆ H ₂₉ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 508,2, encontrada 508,1.
B10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,92 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,21 (s, 6H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,63. MS calculada para C ₂₆ H ₂₈ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 492,2, encontrada 492,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN e/ou MS (m/z)
B11		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). ¹⁹ F-RMN (376 MHz, CDCl ₃) δ = -62,59. MS calculada para C ₂₅ H ₂₇ F ₃ NO ₃ S ₂ (M+H ⁺) 510,2, encontrada 510,2.

**EXEMPLO C1:**

Ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético.

ETAPA A:

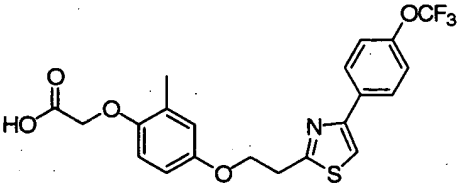
- 5 Éster metílico de ácido [2-metil-4-(2-tiocarbamoil-etóxi)-fenóxi]-acético **31** (22 mg, 0,08 mmol) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (20 mg, 0,075 mmol) são dissolvidos em MeOH (1 mL) e aquecidos a 160°C submetendo-se à irradiação de microondas em um tubo selado durante 10 minutos para fornecer éster metílico de ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético bruto que é usado sem outra purificação na Etapa B.

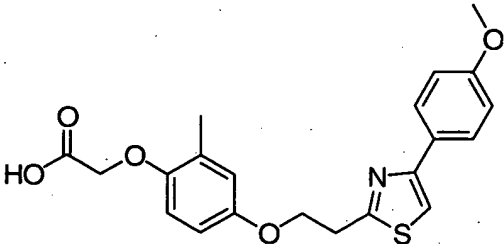
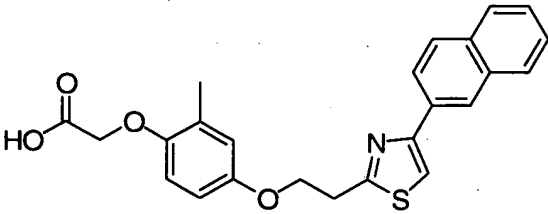
ETAPA B:

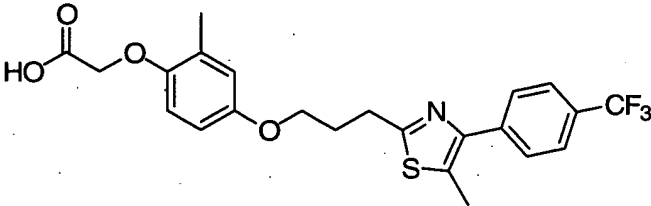
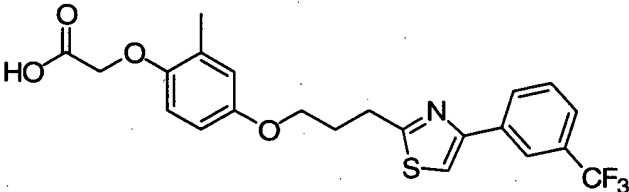
Ao éster metílico de ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético bruto em MeOH é adicionado THF (2 mL) e 1 N de LiOH (1 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida acidificada com 1 N de HCl e extraída com EtOAc (10 mL). A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada, concentrada e purificada em HPLC de fase reversa (gradiente H₂O/MeCN) para fornecer o composto do título **C1** como um vidro incolor : ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H). MS calculada para C₂₁H₁₈F₃NO₄S (M+H⁺) 438,1, encontrada 438,1.

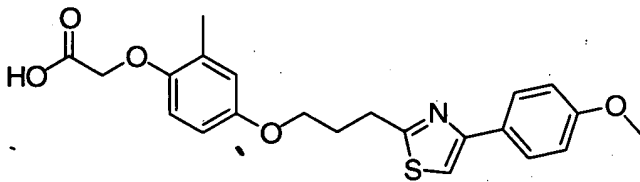
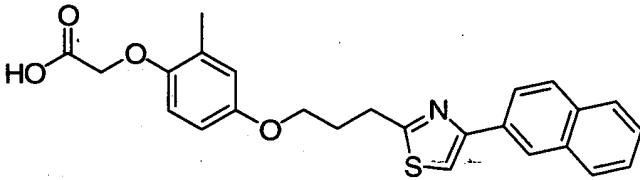
Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificado na Tabela 3, são obtidos.

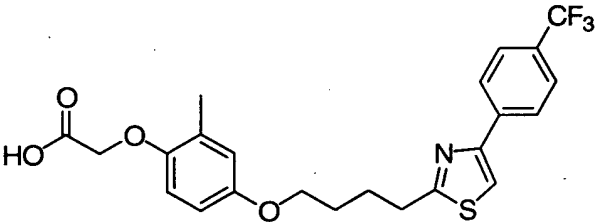
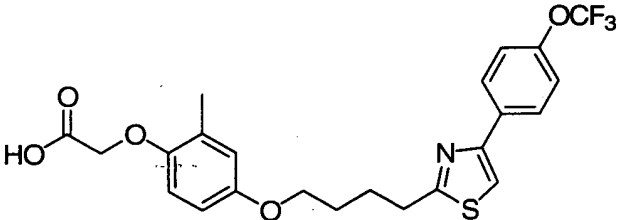
15 TABELA 3

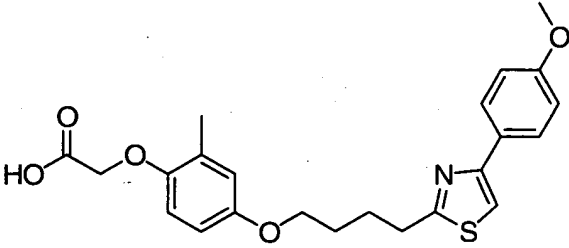
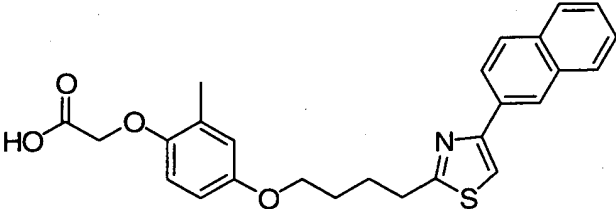
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C2		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H). MS calculada para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 454,1, encontrada 454,1.

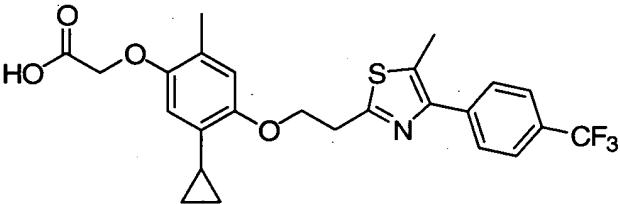
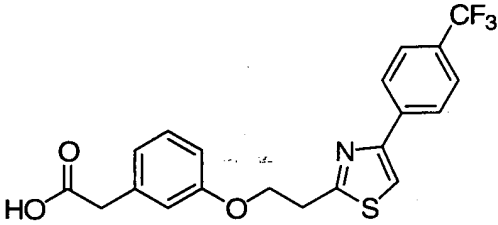
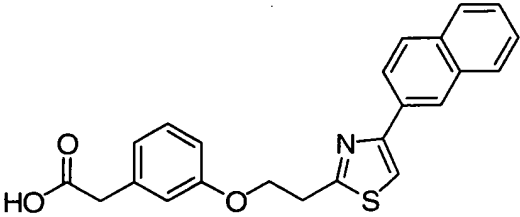
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C5		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). MS calculada para C ₂₁ H ₂₂ NO ₅ S (M+H ⁺) 400,1, encontrada 400,2.
C6		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,44 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,48 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₂ NO ₄ S (M+H ⁺) 420,1, encontrada 420,2.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,55 (s, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (m, 5H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,1, encontrada 466,1.
C10		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,79 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,08 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H). MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 452,1, encontrada 452,1.

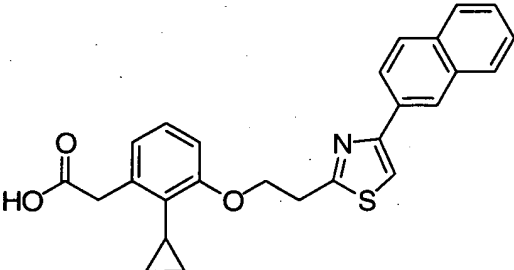
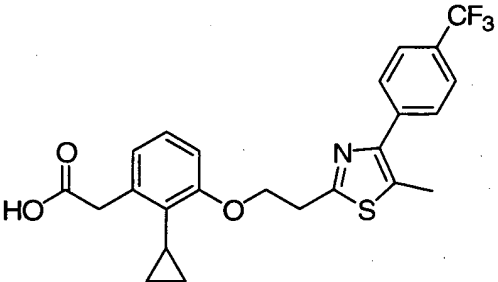
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C11		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,34 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,34 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C ₂₂ H ₂₄ NO ₅ S (M+H ⁺) 414,1, encontrada 414,2.
C12		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,24 (s, 1H), 7,67 (m, 5H), 7,30 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,86 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,17 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H). MS calculada para C ₂₅ H ₂₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 434,1, encontrada 434,1.

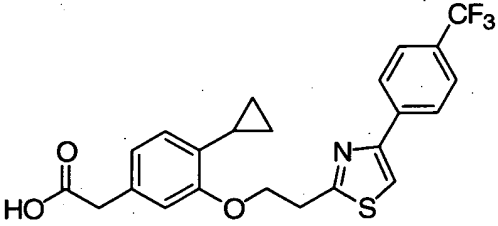
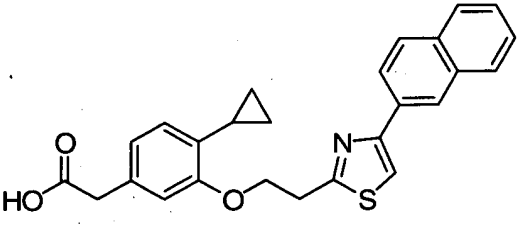
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₂ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 466,1, encontrada 466,2.
C14		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 482,1, encontrada 482,2.

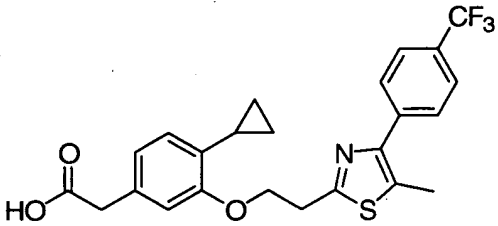
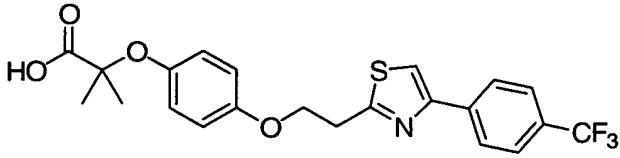
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,59 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,46 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₆ NO ₅ S (M+H ⁺) 428,2, encontrada 428,2.
C18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,36 (s, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₆ NO ₄ S (M+H ⁺) 448,2, encontrada 448,2.

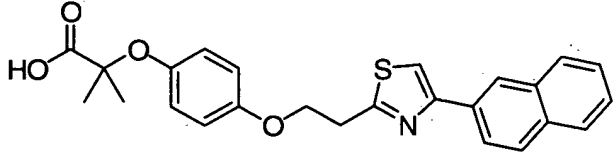
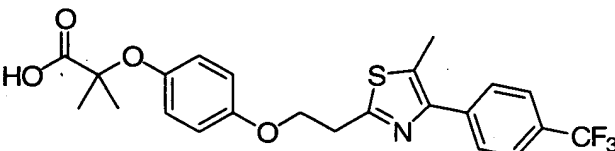
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,27 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,33 (m, 2H). MS calculada para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 492,1, encontrada 492,1.
C22		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,65 (m, 3H), 4,15 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,32 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H). MS calculada para C ₂₀ H ₁₇ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 408,1, encontrada 408,1.
C23		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,58 (s, 1H), 8,06 (m, 4H), 7,64 (m, 4H), 7,04 (m, 3H), 4,56 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (m, 4H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₀ NO ₃ S (M+H ⁺) 390,1, encontrada 390,1.

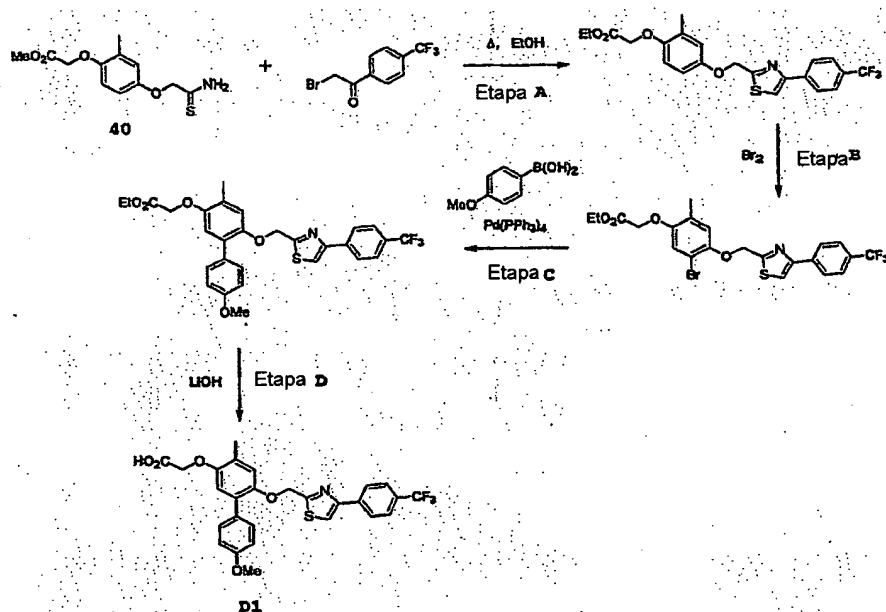
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C24		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,32 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). MS calculada para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ NO ₃ S (<i>M</i> +H ⁺) 422,1, encontrada 422,1.
C25		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,88 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,45 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₁ F ₃ NO ₃ S (<i>M</i> +H ⁺) 448,1, encontrada 448,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C26		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,35 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,55 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₄ NO ₃ S (M+H ⁺) 430,1, encontrada 430,1.
C27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 462,1, encontrada 462,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,74 (m, 3H), 4,36 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,55 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,55 (m, 2H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₁ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 448,1, encontrada 448,1.
C29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,45 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 4,40 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,15 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,58 (m, 2H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₄ NO ₃ S (M+H ⁺) 430,1, encontrada 430,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
C30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,75 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (m, 3H), 4,36 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,55 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,62 (m, 2H). MS calculada para C ₂₄ H ₂₃ F ₃ NO ₃ S (M+H ⁺) 462,1, encontrada 462,1.
C31		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,36 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H). MS calculada para C ₂₂ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 452,1, encontrada 452,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
C32		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,42 (s, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,49 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,55 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 434,1, encontrada 434,1.
C33		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 466,1, encontrada 466,1.

**EXEMPLO D1:**

Ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético.

ETAPA A:

- 5 Éster metílico de ácido (2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético **40** (315 mg, 1,17 mmols) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (298 mg, 1,11 mmols) são dissolvidos em EtOH (5 mL) e aquecidos ao refluxo durante 2 horas. A mistura é resfriada e o precipitado resultante é coletado por filtração, lavado com MeOH, e secado a vácuo para fornecer éster etílico de ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS calculada para C₂₂H₂₁F₃NO₄S (M+H⁺) 452,1, encontrada 452,4.
- 10
- 15

ETAPA B:

- Éster etílico de ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético (220 mg, 0,48 mmol) é dissolvido em diclorometano (3 mL). Bromo (62 µL, 1,2 mmols) é pré-dissolvido em AcOH (0,2 mL), em seguida é adicionado à solução. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida é vertida em água (10 mL) e extraída com
- 20

diclorometano (10 mL). A camada orgânica é lavada sucessivamente com soluções saturadas de NaHCO_3 e bissulfito de sódio, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo é triturado com hexanos e filtrado para fornecer éster etílico de ácido {5-bromo-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,0, encontrada 530,2.

ETAPA C:

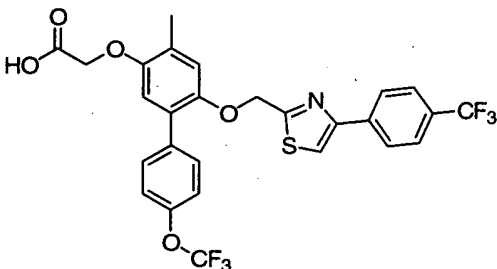
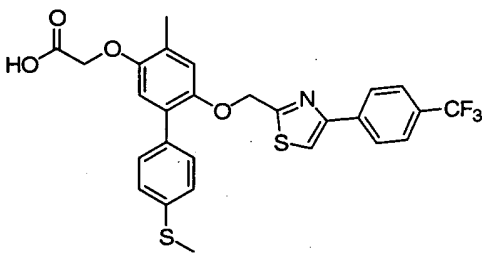
10 Éster etílico de ácido {5-Bromo-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético (20 mg, 0,04 mmol), ácido 4-metoxifenilborônico (7,2 mg, 0,05 mmol) e carbonato de sódio (13 mg, 0,12 mmol) são dissolvidos em uma mistura de água (120 μL), etanol (90 μL) e 1,2-dimetóxietano (360 μL). A mistura é desgaseificada com argônio durante 2 minutos. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%) é adicionado e a mistura é submetida à irradiação de microondas (180°C) durante 5 minutos em um tubo bruto para fornecer éster etílico de ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético, que é usado sem outra purificação na Etapa B. MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 558,2, encontrada 558,3

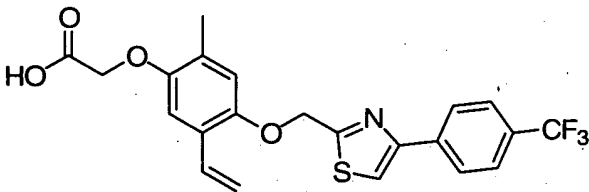
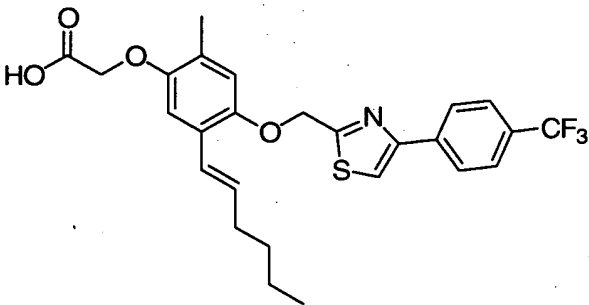
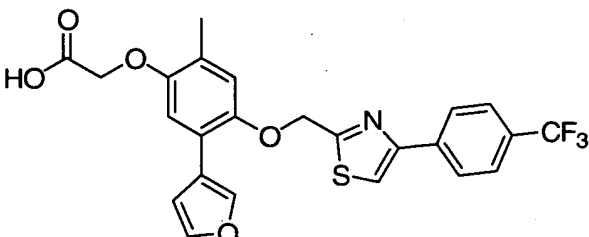
20 ETAPA D:

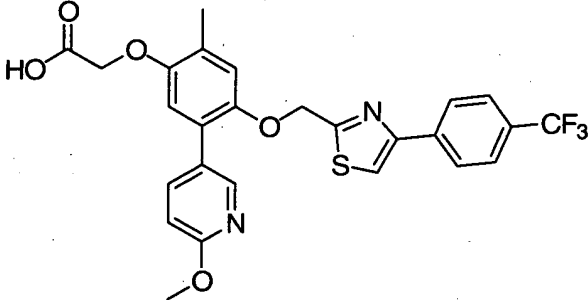
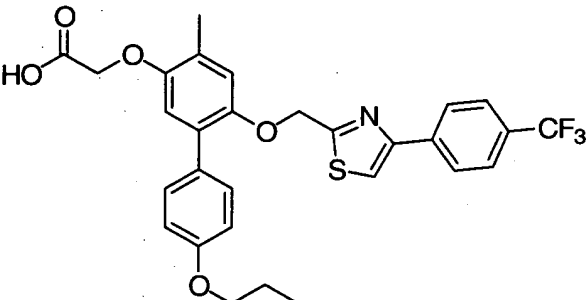
À solução de éster metílico de ácido {4-[4-(4-metóxi-fenil)-5-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenóxi}-acético da Etapa C é adicionado THF (1 mL) e uma solução de 1 M de LiOH em H_2O (0,2 mL). A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida ela é acidificada com HCl a 1M (0,3 mL). EtOAc (20 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura (10 mL). A camada orgânica é secada (MgSO_4), filtrada, concentrada e purificado em HPLC de fase reversa (gradiente $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) para fornecer o composto do título **D1** como um sólido branco: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7,97$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 530,1, encontrada 530,3.

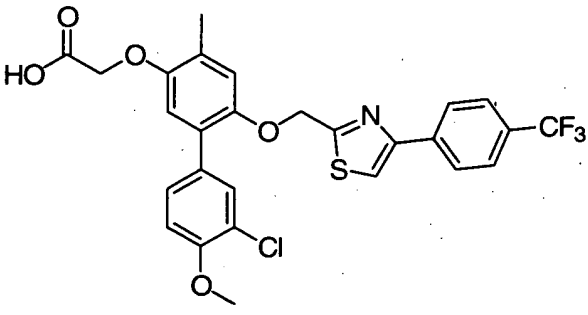
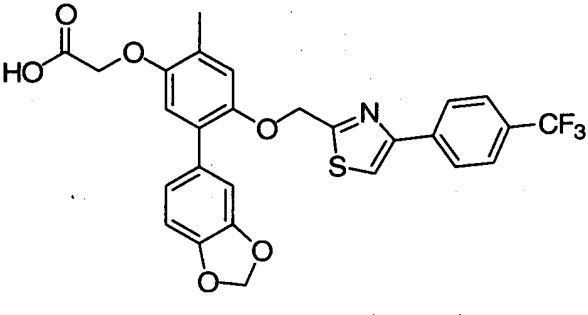
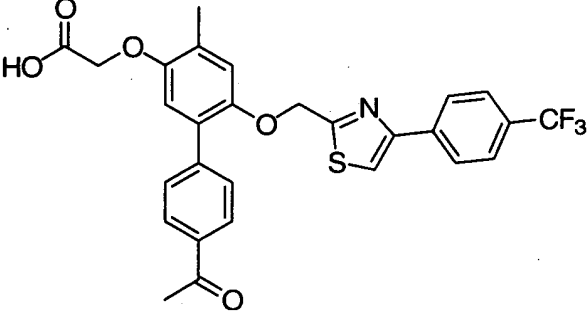
Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificado na Tabela 4, são obtidos.

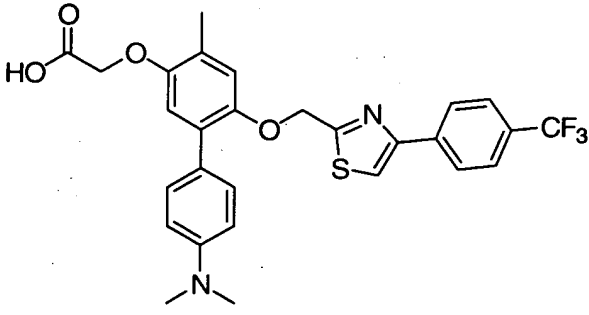
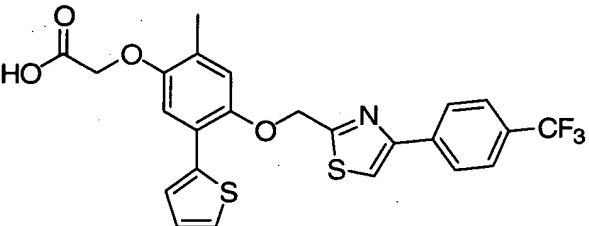
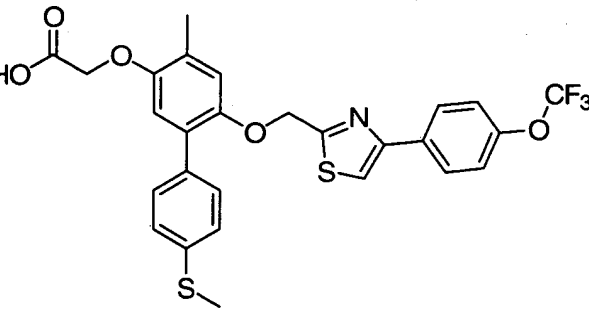
5 TABELA 4

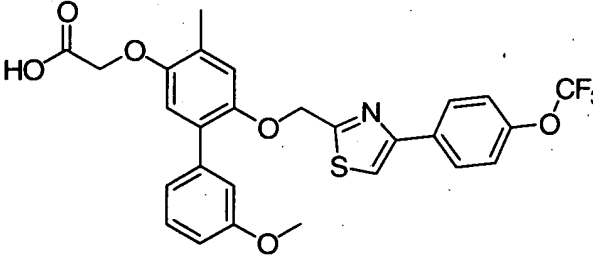
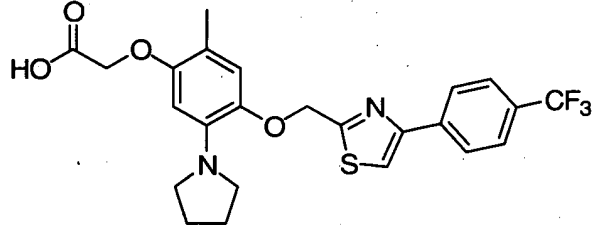
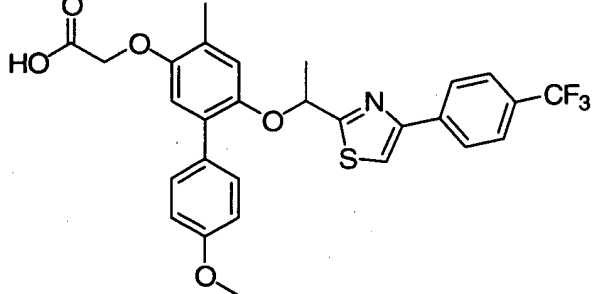
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D2		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₁₉ F ₆ NO ₅ S (M+H ⁺) 584,1, encontrada 584,2.
D3		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₄ S ₂ (M+H ⁺) 546,1, encontrada 546,3.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D4		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 8,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,70 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,30 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS calculada para C ₂₂ H ₁₉ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 450,1, encontrada 450,1.
D5		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 8,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,72 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,19 (dt, <i>J</i> = 7,2, 15,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₇ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 506,1, encontrada 506,2.
D6		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 8,03 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS calculada para C ₂₄ H ₁₉ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 490,1, encontrada 490,0.

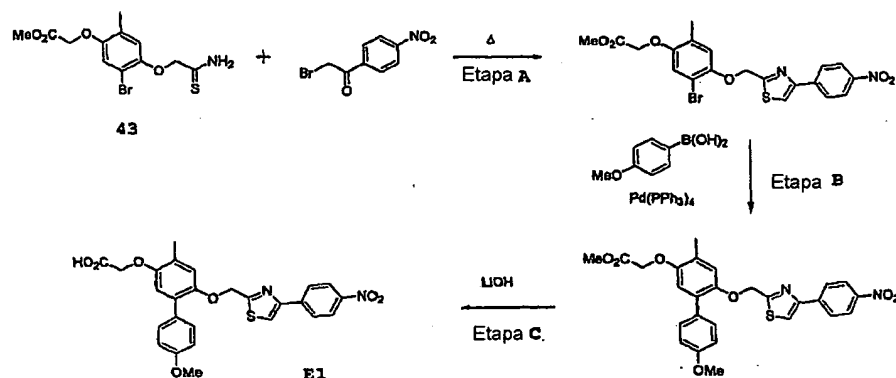
Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D7		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 8,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₂ F ₃ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 531,1, encontrada 531,1.
D8		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,97 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,96 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,06 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). MS calculada para C ₂₉ H ₂₇ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 558,1, encontrada 558,0.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D9		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₂ ClF ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 564,1, encontrada 563,9.
D10		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₁ F ₃ NO ₆ S (M+H ⁺) 544,1, encontrada 543,9.
D11		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS calculada para C ₂₈ H ₂₃ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 542,1, encontrada 542,0.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D12		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). MS calculada para C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₄ S (M+H ⁺) 543,2, encontrada 543,0.
D13		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). MS calculada para C ₂₄ H ₁₉ F ₃ NO ₄ S ₂ (M+H ⁺) 506,1, encontrada 506,0.
D14		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 8,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₅ S ₂ (M+H ⁺) 562,1, encontrada 562,2.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D15		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₆ S (M+H ⁺) 546,1, encontrada 546,3.
D16		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 4H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₆ S (M+H ⁺) 493,1, encontrada 493,1.
D17		MS calculada para C ₂₈ H ₂₅ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 544,1, encontrada 544,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
D18		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). MS calculada para C ₂₈ H ₂₅ F ₃ NO ₅ S (M+H ⁺) 544,1, encontrada 544,1.
D19		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 12,0, 18,0 Hz, 1H), 5,63 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H). MS calculada para C ₂₃ H ₂₁ F ₃ NO ₄ S (M+H ⁺) 464,1, encontrada 464,1.

**EXEMPLO E1:**

Ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético.

ETAPA A:

Éster metílico de ácido (5-Bromo-2-metil-4-tiocarbamoilmetóxi-fenóxi)-acético **43** (50 mg, 0,14 mmol) e 2-bromo-1-(4-nitro-fenil)-etanona (40 mg, 0,17 mmol) são dissolvidos em EtOH (1 mL) e aquecidos ao refluxo durante 2 horas. A mistura é resfriada, o precipitado resultante é filtrado e lavado para fornecer éster etílico de ácido {5-bromo-2-metil-4-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético como um pó branco que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para $C_{21}H_{20}BrN_2O_6S$ ($M+H^+$) 507,1, encontrada 506,9.

ETAPA B:

Éster etílico de ácido {5-bromo-2-metil-4-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético (26 mg, 0,053 mmol), ácido 4-metoxifenilborônico (8 mg, 0,053 mmol) e carbonato de sódio (17 mg, 0,16 mmol) são dissolvidos em uma mistura de água (120 μ L), etanol (90 μ L) e 1,2-dimetóxietano (360 μ L). A mistura é desgaseificada com argônio durante 2 minutos. $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) é adicionado e a mistura é submetida à irradiação de microondas (180°C) durante 5 minutos em um tubo bruto para fornecer éster etílico de ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético bruto, que é usado diretamente na Etapa C. MS calculada para $C_{28}H_{27}N_2O_7S$ ($M+H^+$) 535,2, encontrada 535,1.

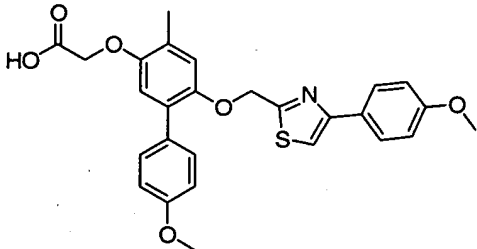
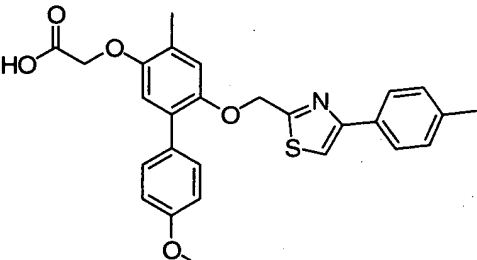
ETAPA C:

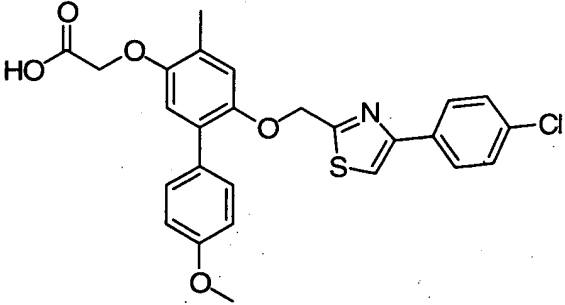
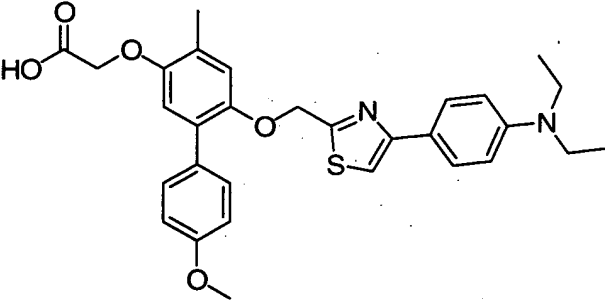
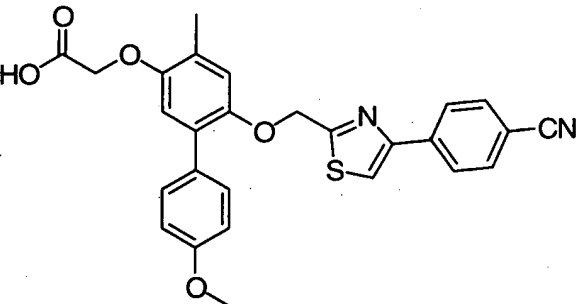
À solução de éster etílico de ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético da Etapa A é adicionado THF (1 mL) e uma solução de 1 M de LiOH em H_2O (0,2 mL). A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida ela é acidificada com HCl a 1M (0,25 mL), EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e purificada em HPLC de fase reversa (gradiente $H_2O/MeCN$) para fornecer o composto do título **E1** como um sólido branco: 1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97

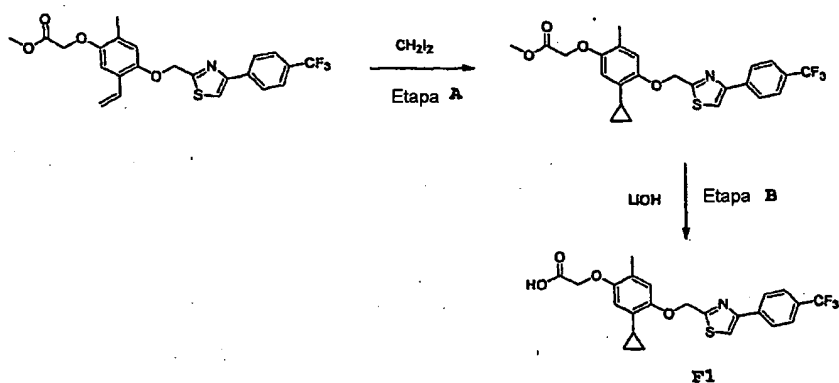
(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). MS calculada para $C_{26}H_{23}N_2O_7S$ ($M+H^+$) 507,1, encontrada 507,1.

- Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificado na Tabela 5, são obtidos.

TABELA 5

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos 1H RMN 400 MHz (DM-SO- d_6) e/ou MS (m/z)
E2		1H -RMN (400 MHz, DM-SO- d_6) $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,24 (s, 3H). MS calculada para $C_{27}H_{26}NO_6S$ ($M+H^+$) 492,1, encontrada 492,2.
E3		1H -RMN (400 MHz, DM-SO- d_6) $\delta = 8,01$ (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS calculada para $C_{27}H_{26}NO_5S$ ($M+H^+$) 476,1, encontrada 476,1.

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DM-SO- <i>d</i> ₆) e/ou MS (m/z)
E4		¹ H-RMN (400 MHz, DM-SO- <i>d</i> ₆) δ = 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₅ S (M+H ⁺) 496,1, encontrada 496,0.
E5		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS calculada para C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₅ S (M+H ⁺) 533,2, encontrada 533,2.
E6		¹ H-RMN (400 MHz, CD-Cl ₃) δ = 7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS calculada para C ₂₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ S (M+H ⁺) 487,1, encontrada 487,0.

**EXEMPLO F1:**

Ácido {5-ciclopil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético.

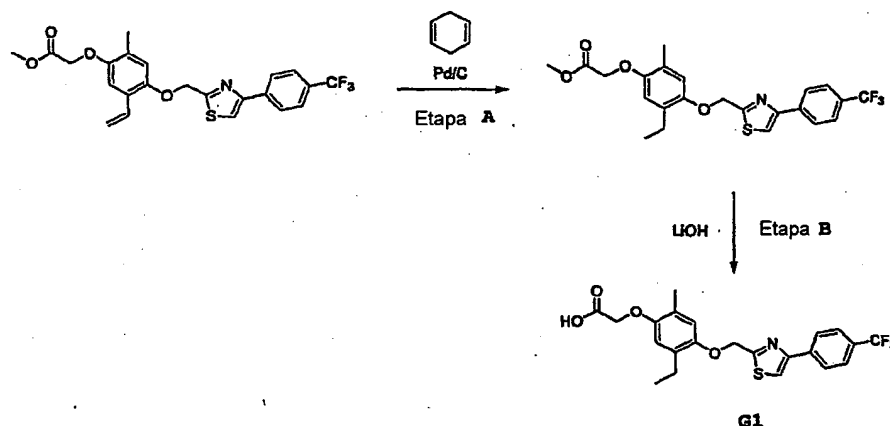
ETAPA A:

- 5 Pó de cobre (19 mg, 0,29 mmol) é suspenso em tolueno (4 mL). Iodo (0,8 mg, 0,0032 mmol) é adicionado e agitado em temperatura ambiente até a cor marrom desaparecer (~ 10 minutos). Diiodometano (10,4 µL, 0,129 mmol) e éster metílico de ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-5-vinil-fenóxi}-acético (30 mg, 0,06 mmol, vide Exemplo D4)
- 10 são adicionados e a mistura é aquecida ao refluxo durante 3 horas. Em seguida ela é resfriada, filtrada e concentrada para fornecer éster metílico de ácido {5-ciclopil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para $C_{24}H_{23}F_3NO_4S$ ($M+H^+$) 478,1, encontrada 478,1.

ETAPA B:

- 15 Éster metílico de ácido {5-ciclopil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético é dissolvido em THF (1 mL) e uma solução de 1 M de LiOH em H_2O (0,2 mL) é adicionado. A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida ela é acidificada com HCl a 1M (0,25 mL), EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e purificada em HPLC de fase reversa (gradiente $H_2O/MeCN$) para fornecer o composto do título **F1** como um sólido branco:
- 20 1H -RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,15
- 25

(s, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS calculada para $C_{23}H_{21}F_3NO_4S$ ($M+H^+$) 464,1, encontrada 464,0.



EXEMPLO G1:

Ácido {5-etil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético.

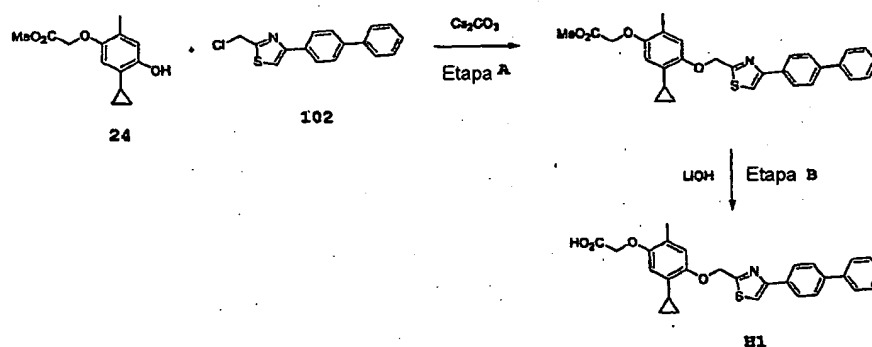
ETAPA A:

Éster metílico de ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-5-vinil-fenóxi}-acético (40 mg, 0,09 mmol) e 1,4-cicloexadieno (40 μ L, 0,43 mmol) são dissolvidos em MeOH seco (5 mL). Paládio em carvão vegetal (10 mg) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é filtrada e concentrada para fornecer éster metílico de ácido {5-etil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para $C_{23}H_{23}F_3NO_4S$ ($M+H^+$) 466,1, encontrada 466,1.

ETAPA B:

Éster metílico de ácido {5-Etil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético é dissolvido em THF (1 mL) e uma solução de 1 M LiOH em H_2O (0,2 mL) é adicionada. A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida ela é acidificada com HCl a 1M (0,25 mL), EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e purificada em HPLC de fase reversa (gradiente $H_2O/MeCN$) para fornecer o composto do título **G1** como um sólido branco: 1H -RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,38 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98

(s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,60 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS calculada para $C_{22}H_{21}F_3NO_4S$ ($M+H^+$) 452,1, encontrada 452,1.



EXEMPLO H1:

5 Ácido [4-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético.

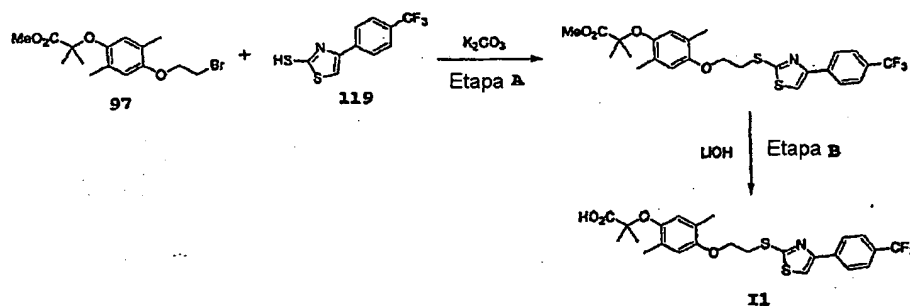
ETAPA A:

Éster metílico de ácido (5-Ciclopropil-4-hidróxi-2-metil-fenóxi)-acético **24** (40 mg, 0,17 mmol) e 4-bifenil-4-il-2-clorometil-tiazol **102** (48 mg, 0,17 mmol) são dissolvidos em acetonitrila seco (5 mL). CS_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 1 hora para fornecer éster metílico de ácido [4-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético, que é usado na Etapa B sem outra purificação. MS calculada para $C_{29}H_{28}NO_4S$ ($M+H^+$) 486,2, encontrada 486,1.

ETAPA B:

À solução de éster metílico de ácido [4-(4-Bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético da Etapa A é adicionado THF (1 mL) e uma solução de 1 M LiOH em H_2O (0,2 mL). A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida ela é acidificada com HCl a 1M (0,25 mL), EtOAc (10 mL) é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura. A camada orgânica é secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e purificada em HPLC de fase reversa (gradiente $H_2O/MeCN$) para fornecer o composto do título **H1** como um sólido branco: 1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,98$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81

(s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). MS calculada para $C_{28}H_{26}NO_4S$ ($M+H^+$) 472,2, encontrada 472,1.



EXEMPLO 11:

- 5 Ácido 2-(2,5-dimetil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-etóxi}-fenóxi)-2-metil-propiônico.

ETAPA A:

- O mercaptotiazol **119** (0,65 g, 2,49 mmols), o brometo **97** (0,55 g, 1,66 mmols) e K_2CO_3 (0,28 g, 1,99 mmols) são suspensos em acetonitrila seco (15 mL) em um tubo bruto. A mistura é agitada vigorosamente e aquecida ao refluxo durante a noite. Em seguida a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e o solvente removido a vácuo. O restante é dissolvido em EtOAc e lavado com água duas vezes, a camada orgânica é secada ($MgSO_4$) e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (sílica, gradiente de DCM/MeOH) para fornecer o éster metílico de ácido 2-(2,5-dimetil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-etóxi}-fenóxi)-2-metil-propiônico como um óleo incolor.

ETAPA B:

- THF (3 mL) e 1 N de $LiOH$ (1 mL) são adicionados à solução derivada da Etapa A. A mistura é agitada a $50^\circ C$ durante 5 horas, em seguida acidificada com 1 N de HCl (~1,5 mL). A mistura de reação é extraída com DCM (3 mL), a camada orgânica é separada e concentrada a vácuo. O restante é apreendido em DMSO (1 mL) e purificado em HPLC de fase reversa (gradiente $H_2O/MeCN$) para fornecer o composto do título **11** como um sólido branco: 1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,32 (t, J = 6,4 Hz,

2H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). MS calculada para $C_{24}H_{25}F_3NO_4S_2$ ($M+H^+$) 512,1, encontrada 512,0.

Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificados na Tabela 6, são obtidos.

TABELA 6

Número de composto	Estrutura do Composto	Dados Físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) e/ou MS (m/z)
I2		1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). MS calculada para $C_{25}H_{27}F_3NO_4S_2$ ($M+H^+$) 526,1, encontrada 526,1.
I3		1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,87 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). MS calculada para $C_{24}H_{25}F_3NO_5S$ ($M+H^+$) 496,1, encontrada 496,1.

ENSAIO TRANSCRICIONAL

Ensaio de transfecção são usados para avaliar a capacidade de compostos da invenção para modular a atividade transcricional dos PPARs.

- 10 Em síntese, vetores de expressão para proteínas quiméricas contendo o domínio de ligação de DNA de levedura GAL4 fundido ao domínio de ligação de ligante (LBD) de PPAR δ PPAR α or PPAR γ são introduzidos por meio de transfecção transitória em células mamíferas, juntamente com um plasmídeo repórter onde o gene de luciferase está sob o controle de um sítio de ligação
- 15 de GAL4. Em exposição a um modulador de PPAR, a atividade transcricional

de PPAR varia, e isto pode ser monitorado por mudanças em níveis de luciferase. Se as células transfectadas forem expostas a um agonista de PPAR, a atividade transcricional dependente de PPAR aumenta e os níveis de luciferase elevam-se.

- 5 Células de rim embrionário humano 293T (8×10^6) são semeadas em um frasco de 175 cm² um dia antes do início do experimento em FBS a 10%, Penicilina/Estreptomicina/Fungizoma a 1%, Meios DMEM. As células são colhidas por lavagem com PBS (30 ml) e em seguida dissociação usando tripsina (0,05%; 3ml). A tripsina é inativada pela adição de meios de ensaio (DMEM, soro bovino fetal CA-dextrano (5%). As células são giradas e
- 10 ressuspensas para 170,000 células/ml. Uma mistura de transfecção de plasmídeo de expressão GAL4-PPAR LBD (1 µg), plasmídeo repórter de UAS-luciferase (1 µg), Eugene (relação de 3:1; 6 µL) e meios livres de soro (200µg) foi preparada e incubada durante 15 a 40 minutos em temperatura
- 15 ambiente. Misturas de transfecção são adicionadas às células para fornecer 0,16M células/ml, e as células (50 µg /cavidade) são então colocadas em placas tratadas com TC, base sólida, brancas 384. As células são também incubadas a 37°C, 5,0% CO₂ durante 5 a 7 horas. Uma série de 12 pontos de diluições (diluições em série de 3 vezes) é preparada para cada compo-
- 20 sto de teste em DMSO com uma concentração de composto de partida de 10 µM. O composto de teste (500 nl) é adicionado a cada cavidade de células na placa de ensaio e as células são incubadas a 37°C, 5,0% CO₂ durante 18 a 24 horas. A lise celular / tampão de ensaio de luciferase, Glo[®] Brilhante (25%; 25 µl; Promega), são adicionados a cada cavidade. Após um outra
- 25 incubação durante 5 minutos em temperatura ambiente, a atividade de luciferase é avaliada.

- Valores de luminescência bruta são normalizados dividindo-os pelo valor do controle de DMSO presente em cada placa. Os dados normalizados são analisados e as curvas de resposta de dose são ajustadas usando
- 30 o programa de ajuste de gráfico Prism. EC₅₀ é definido como a concentração na qual o composto elicia uma resposta que é meio caminho entre os valores máximo e mínimo. A eficácia relativa (ou percentual de eficácia) é

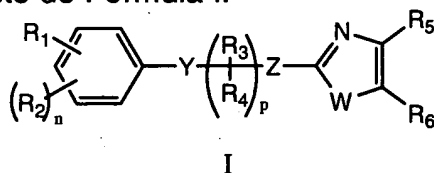
calculada por comparação da resposta eliciada pelo composto com o valor máximo obtido para um modulador de PPAR de referência.

Compostos de Fórmula I, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, como indicado pelos testes *in vitro* descritos neste pedido de patente. Os compostos da invenção preferivelmente têm uma EC₅₀ para PPAR δ e/ou PPAR α e/ou PPAR γ , de menos que 5 μ M, mais preferivelmente menos que 1 μ M, mais preferivelmente menos do que 500 nm, mais preferivelmente menos do que 100 nm. Os compostos da invenção preferivelmente têm uma EC₅₀ para PPAR δ que é menor que ou igual a PPAR α que por sua vez tem uma EC₅₀ que é pelo menos 10 vezes menor que PPAR γ .

Entende-se que os exemplos e modalidades aqui descritos são apenas para os propósitos ilustrativos e que várias modificações ou alterações considerando-os, serão sugeridas pelas pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e competência deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados aqui são pelo presente incorporados por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



em que

5 n é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

p é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

Y é selecionado de O, S, NR_{7a} e CR_{7a}R_{7b}; em que R_{7a} e R_{7b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₆alquila;

10 Z é selecionado de CR_{8a}R_{8b} e S; em que R_{8a} e R_{8b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₆alquila;

W é selecionado de O e S;

R₁ é selecionado de -X₁CR₉R₁₀X₂CO₂R₁₁, -X₁SCR₉R₁₀X₂CO₂R₁₁ e -X₁OCR₉R₁₀X₂CO₂R₁₁; em que X₁ e X₂ são independentemente selecionados de uma ligação e C₁₋₄alquileno; e R₉ e R₁₀ são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcóxi; ou R₉ e R₁₀ juntamente com o átomo de carbono ao qual R₉ e R₁₀ são ligados formam C₃₋₁₂cicloalquila; e R₁₁ é selecionado de hidrogênio e C₁₋₆alquila; cada

20 R₂ é independentemente selecionado de halo, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₁₋₄alcóxi, C₁₋₄alquiltio, C₃₋₁₂cicloalquila, C₃₋₈heterocicloalquila, C₆₋₁₀arila e C₅₋₁₀heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R₂ é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₂₋₆alquenila, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquila halo-substituída, C₁₋₆alcóxi halo-substituído, -C(O)R_{14a} e NR_{14a}R_{14b}; em que R_{14a} e R_{14b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₆alquila;

R₃ e R₄ são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₆alquila;

30 R₅ e R₆ são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₃₋₁₂cicloalquila, C₃₋₈heterocicloalquila, C₆₋₁₀arila e C₅₋₁₃heteroarila;

- em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila de R_5 e R_6 é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído,
- 5 C_{3-12} Cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila, C_{5-13} heteroarila, $-XS(O)_{0-2}R^{12}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{13}$, $-XNR^{12}R^{12}$, $-XNR^{12}S(O)_{0-2}R^{12}$, $-XNR^{12}C(O)R^{12}$, $-XC(O)NR^{12}R^{12}$, $-XNR^{12}C(O)R^{13}$, $-XC(O)NR^{12}R^{13}$, $-XC(O)R^{13}$, $-XNR^{12}XR^{13}$ e $-XOXR^{13}$; em que qualquer substituinte de arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila é também opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais
- 10 independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; em que X é uma ligação ou C_{1-4} alquileno; R^{12} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e R^{13} é selecionado de C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R^{13} é opcionalmente substituído
- 15 com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído; com a condição de que ou R_5 ou R_6 , porém não ambos R_5 e R_6 , devem ser hidrogênio ou metila; e os sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, isômeros e pró-fármacos deste.
- 20

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que :

n é selecionado de 0, 1, 2 e 3;

p é selecionado de 0, 1 e 2;

Y é selecionado de O e S;

- 25 Z é selecionado de $CR_{8a}R_{8b}$ e S; em que R_{8a} e R_{8b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

W é selecionado de O e S;

- R_1 é selecionado de $-X_1CR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$, $-X_1SCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$ e $-X_1OCR_9R_{10}X_2CO_2R_{11}$; em que X_1 e X_2 são independentemente selecionados de uma ligação e C_{1-4} alquileno; e R_9 e R_{10} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcóxi; ou R_9 e R_{10} juntamente com o átomo de carbono ao qual R_9 e R_{10} são ligados for-
- 30

mam C_{3-12} cicloalquila; e R_{11} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; cada

R_2 é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila e C_{5-10} heteroarila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou
5 heterocicloalquila de R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-C(O)R_{14a}$ e $NR_{14a}R_{14b}$; em que R_{14a} e R_{14b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-6} alquila;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e
10 C_{1-6} alquila;

R_5 é C_{6-10} arila opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, hidróxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, C_{3-12} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{6-10} arila, C_{5-13} heteroarila
15 e $-XNR^{12}R^{12}$; em que R^{12} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e

R_6 é selecionado de hidrogênio e metila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 é selecionado de $-CH_2CR_5R_6CO_2H$, $-OCR_5R_6CO_2H$, $-SCR_5R_6CO_2H$, $-CR_5R_6CH_2CO_2H$ e $-CR_5R_6CO_2H$; em que R_5 e R_6 são independentemente
20 selecionados de hidrogênio, metila, metóxi e etóxi; ou R_5 e R_6 juntamente com o átomo de carbono ao qual R_5 e R_6 são ligados formam ciclopentila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que cada R_2 é independentemente selecionado de metila, etila, ciclopropila, metóxi, furanila, fenila, piridinila, tienila, pirrolidinila e benzo[1,3]dioxolila; em que a referida piridinila ou fenila de R_2 é opcionalmente substituído com 1 a 3 radicais
25 independentemente selecionados de halo, metil-carbonila, dimetil-amino, metóxi, metóxi halo-substituído, metil-tio, etenila, hexenila e propilóxi.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de: ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido 2-metil-2-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-

30

- propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido (2-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
 tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-
 fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(4-{3-[4-(4-
 trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido ($\pm$)-2-metóxi-3-
 5 (4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido (3-
 {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (2-metil-
 4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (5-
 ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-
 acético; ácido 2-metil-2-(4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-
 10 fenóxi)-propiónico; ácido (2-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-
 il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
 oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
 oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-oxazol-
 2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-
 15 oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometóxi-
 fenil)-oxazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-metil-2-[4-(4-
 trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-
 {2-metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido 3-
 (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico;
 20 ácido 3-(2-ciclopropil-5-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-
 propiónico; ácido 3-(5-ciclopropil-2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-
 2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 3-(4-ciclopropil-3-{3-[4-(4-trifluorometil-
 fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 2-metil-2-(3-metil-4-{3-[4-(4-
 trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido ($\pm$)-2-metil-3-
 25 (4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido ($\pm$)-
 3-(4-{3-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-butírico; ácido 2-
 metil-2-(2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-
 propiónico; ácido 2-(2,3-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
 propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; ácido ($\pm$)-2-etóxi-3-(2-metil-4-{3-[4-(4-
 30 trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-propiónico; ácido 2-(2,5-dimetil-4-
 {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propilsulfanil}-fenóxi)-2-metil-
 propiónico; ácido (2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-

- propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propilsulfanil}-fenóxi)-acético; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; ácido (3-metóxi-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido
- 5 (4-metóxi-3-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-acético; ácido ($\pm$)-3-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-2-etóxi-propiónico; ácido 3-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenil)-2,2-dimetil-propiónico; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenilsulfanil)-2-metil-propiónico; ácido
- 10 (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (4-{2-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido
- 15 {2-metil-4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi}-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-fenóxi)-acético;
- 20 ácido (4-{3-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-propóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido {2-metil-4-[3-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-propóxi]-fenóxi}-acético; ácido (2-metil-4-{4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-fenóxi)-acético;
- 25 ácido (4-{4-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-il]-butóxi}-2-metil-fenóxi)-acético; ácido {2-metil-4-[4-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-butóxi]-fenóxi}-acético; ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido {5-ciclopropil-2-metil-4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi}-acético; ácido (5-ciclopropil-2-metil-4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-acético; ácido (3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido {3-[2-(4-naftalen-2-il-
- 30

- tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético; ácido (3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido {2-ciclopropil-3-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético; ácido (2-ciclopropil-3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido {4-ciclopropil-3-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-acético; ácido (4-ciclopropil-3-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenil)-acético; ácido 2-metil-2-(4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido 2-metil-2-{4-[2-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-il)-etóxi]-fenóxi}-propiónico; ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-fenóxi)-propiónico; ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-trifluorometóxi-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-metilsulfanil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-5-vinil-fenóxi}-acético; ácido {5-hex-1-enil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {5-furan-3-il-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {5-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-propóxi-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {3'-cloro-4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {5-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4'-acetil-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {4'-dimetilamino-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-etil-5-tiofen-2-il-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido {4-metil-4'-metilsulfanil-6-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {3'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi}-acético; ácido {2-metil-5-pirrolidin-1-il-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi}-acético; ácido (±)-(4'-metóxi-4-metil-6-[1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi]-bifenil-

3-ilóxi)-acético; ácido (4'-metóxi-4-metil-6-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido (2-metil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-etóxi}-5-vinil-fenóxi)-acético; ácido {4'-metóxi-4-metil-6-[4-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido {4'-metóxi-6-[4-(4-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4-metil-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido [4'-metóxi-4-metil-6-(4-p-tolil-tiazol-2-ilmetóxi)-bifenil-3-ilóxi]-acético; ácido {6-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido {6-[4-(4-dietilamino-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido {6-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido [6-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-4'-metóxi-4-metil-bifenil-3-ilóxi]-acético; ácido [4'-metóxi-4-metil-6-(4-naftalen-2-il-tiazol-2-ilmetóxi)-bifenil-3-ilóxi]-acético; ácido {4'-metóxi-6-[4-(3-metóxi-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-4-metil-bifenil-3-ilóxi)-acético; ácido {5-ciclopropil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi)-acético; ácido {5-etil-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilmetóxi]-fenóxi)-acético; ácido [4-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-ilmetóxi)-5-ciclopropil-2-metil-fenóxi]-acético; ácido 2-(2,5-dimetil-4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-etóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico; e ácido 2-(2,5-dimetil-4-{3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilsulfanil]-propóxi}-fenóxi)-2-metil-propiónico.

20 6. Método para tratar uma doença ou distúrbio em um animal em que a modulação de atividade de PPAR pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomalogia da doença, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

25 7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a atividade de PPAR é pelo menos um PPAR selecionado de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a atividade de PPAR é tanto PPAR α e PPAR δ .

30 9. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a doença ou distúrbio é selecionado do tratamento de profilaxia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose, aterogênese, hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doenças vasculares, doença car-

diovascular, hipertensão, obesidade, caquexia, inflamação, artrite, câncer, anorexia, anorexia nervosa, bulimia, Mal de Alzheimer, distúrbios da pele, doenças respiratórias, distúrbios oftálmicos, doença do intestino irritável, colite ulcerativa, doença de Crohn, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e Síndrome X.

10. Método de acordo com a reivindicação 6 em que a doença ou distúrbio é selecionado da Síndrome de emaciação por HIV, enfermidade crítica a longo prazo, massa muscular diminuída e/ou força muscular, massa corporal magra diminuída, manutenção de força e função muscular no idoso, resistência muscular diminuída e função muscular, e fragilidade no idoso.

11. Uso de um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 5, na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal em que a atividade de PPAR contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, em que a atividade de PPAR é pelo menos um PPAR selecionado de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que a atividade de PPAR é tanto PPAR α and PPAR δ .

14. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer das reivindicações de 1 a 5, em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

15. Combinação farmacêutica, especialmente uma composição farmacêutica, compreendendo: 1) um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 5, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste; e 2) pelo menos um ingrediente ativo selecionado de:

a) agentes antidiabéticos tais como insulina, derivados de insulina e Miméticos; secretagogos de insulina tal como as sulfoniluréias, por exemplo, glipizida, gliburida e amarila; ligantes de receptor de sulfoniluréia insulinoatrópicos tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; sensibilizante de insulina tal como inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase

cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligantes de RXR tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de co-transportador de glicose dependente de sódio tal como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tais como BAY R3401; biguanidas tal como metformina; inibidores de alfa-glicosidase tal como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 similar ao glucagon), Análogos de GLP-1 tais como Exendina-4 e miméticos de GLP-1; inibidores de dipeptidil peptidase IV tal como DPP728, vildagliptina, MK-0431, saxagliptina, GSK23A; um rompedor de AGE; um derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona, ou ácido (R)-1-[4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-2-carboxílico, um agonista de PPAR γ do tipo não-glitazona por exemplo, GI-262570;

b) agentes hipolipidêmicos tal como inibidores de coenzima A 3-hidróxi-3-metil-glutarila (HMG-CoA) redutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; inibidores de esqualeno sintase; FXR (receptor de farnesoid X) e ligantes de LXR (receptor X de fígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) um agente antiobesidade ou agente regulador de apetite tal como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina ou ecopipam, efedrina, pseudoefedrina ou antagonistas de receptor de canabinóide;

d) agentes anti-hipertensivos, por exemplo, diuréticos de loop tal como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; diuréticos tais como derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE) tal como benazeprila, captoprila, enalaprila, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana de Na-K-ATPase tal como digoxina; inibidores de neutralendopeptidase (NEP) por exemplo, tiorfan, terteo-tiorfan, SQ29072; Inibidores de ECE por exemplo, SLV306; Inibidores

- ACE/NEP tal como omapatrilat, sampatrilat e fasidotrila; antagonistas de angiotensina II tal como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; inibidores de renina tal como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; bloqueadores de receptor β -adrenérgico tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tal como digoxina, dobutamina e Milrinona; bloqueadores de canal de cálcio tal como amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamila; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de sintase de aldosterona;
- 5 e) um composto de aumento de HDL;
- f) um modulador de absorção de colesterol tal como Zetia® e KT6-971;
- g) análogos de Apo-A1 e miméticos;
- 15 h) inibidores de trombina tal como Ximelagatran;
- i) inibidores de aldosterona tal como anastrazol, fadrazol, eplerenona;
- j) inibidores de agregação de plaqueta tal como aspirina, bissulfato de clopidogrel;
- 20 k) estrogênio, testosterona, um modulador de receptor de estrogênio seletivo, um modulador de receptor de androgênio seletivo;
- l) um agente quimioterapêutico tal como inibidores de aromatase por exemplo, femara, antiestrogênios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes ativos de microtúbulo, agentes de alquilação, antimetabólitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos diminuindo a atividade de proteína cinase tal como um inibidor de tirosina cinase receptora de PDGF preferivelmente Imatinib ou 4-Metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida; e
- 25 m) um agente de interação com um receptor de 5-HT3 e/ou um agente que interage com receptor 5-HT4 tal como tegaserod, maleato de hidrogênio de tegaserod, cisaprida, cilansetron;
- 30

ou, em cada caso um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14,
ou uma combinação de acordo com a reivindicação 15, para o tratamento ou
5 prevenção de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerose,
hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doenças
vasculares, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, inflamação, ar-
trite, câncer, Mal de alzheimer, distúrbios da pele, doenças respiratórias, dis-
túrbios oftálmicos, doenças do intestino inflamatórias, IBDs (doença do intes-
tino irritável), colite ulcerativa, doença de Crohn, condições em que a tole-
rância à glicose prejudicada, hiperglicemia e resistência à insulina estão im-
plicadas, tal como diabetes do tipo 1 e tipo 2, Metabolismo de Glicose Preju-
dicado (IGM), Tolerância à glicose prejudicada (IGT), Glicose em Jejum Pre-
judicada (IFG), e Síndrome-X.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
de 1 a 5, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
10 ou uma combinação de acordo com a reivindicação 11, para uso como
um medicamento.

18. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivin-
dicações de 1 a 5, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
14 ou uma combinação de acordo com a reivindicação 15, para a fabricação de um
medicamento para o tratamento ou prevenção de dislipidemia, hiperlipidemia, hiper-
colesteremia, aterosclerose, hipertrigliceridemia, insuficiência cardíaca, infarto do
miocárdio, doenças vasculares, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade,
inflamação, artrite, câncer, Mal de alzheimer, distúrbios da pele, doenças respirató-
rias, distúrbios oftálmicos, doenças do intestino inflamatórias, IBDs (doença do intes-
tino irritável), colite ulcerativa, doença de Crohn, condições em que a tolerância à
glicose prejudicada, hiperglicemia e resistência à insulina estão implicadas, tal como
diabetes do tipo 1 e tipo 2, Metabolismo de Glicose Prejudicado (IGM), Tolerância à
glicose prejudicada (IGT), Glicose em Jejum Prejudicada (IFG), e Síndrome-X.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE PPAR"**.

- 5 A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade das famílias de Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma.