

(11) Número de Publicação: **PT 1313716 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 263/32 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) **A61K 31/421** (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) **A61K 31/4439**
(2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61P 3/10**
(2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2001.08.23**

(30) Prioridade(s): **2000.08.23 US 227234 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.05.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.05.02**
034/2007

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 US

(72) Inventor(es):

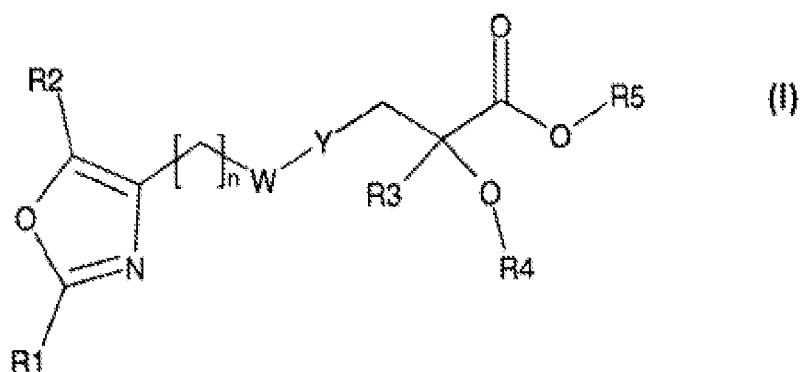
YANPING XU US
DAWN ALISA BROOKS US
ALEXANDER GLENN GODFREY US
SARAH BETH JONES US
JAMES RAY MCCARTHY US

(74) Mandatário:

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

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DO ÁCIDO OXAZOLIL-ARILPROPIÓNICO E A SUA UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS DO PPAR**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DO ÁCIDO OXAZOLIL-ARILPROPIÓNICO E SUA
UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS DO PPAR"**

Compostos representados pela seguinte fórmula estrutural (I), e seus sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis em que: n é 2, 3, ou 4 e W é CH₂, CH(OH), C(O) ou O; R₁ é um arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, cicloalquil-alquilo, ou t-butilo não substituído ou substituído; R₂ é H, alquilo, halogeneto de alquilo ou fenilo; Y é um tiofeno-2,5-diilo ou fenileno não substituído ou substituído; R₃ é alquilo ou halogeneto de alquilo; R₄ é um grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo, piridilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo não substituído ou substituído; e R₅ é H, alquilo, ou aminoalquilo; são úteis para modular um receptor activado pela proliferação peroxissomal, particularmente no tratamento da diabetes mellitus.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DO ÁCIDO OXAZOLIL-ARILPROPIÓNICO E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGONISTAS DO PPAR"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores activados pela proliferação peroxissomal (PPARs) são membros da superfamília de receptores nucleares de hormonas, que são factores de transcrição activados por ligandos que regulam a expressão genética. Têm sido descobertos vários subtipos de PPARs. Estes incluem o PPAR α , o PPAR β ou NUCI, o PPAR γ e o PPAR δ .

Os subtipos de receptor PPAR α têm sido relatados como sendo activados por ácidos gordos de cadeia média e longa. Eles estão envolvidos na estimulação da beta-oxidação de ácidos gordos e com a actividade de fibratos os quais têm sido relatados como produtores de uma substancial redução nos triglicéridos plasmáticos e de uma redução moderada do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Os subtipos de receptor PPAR γ têm sido relatados como estando envolvidos na activação do programa de diferenciação dos adipócitos e não estão envolvidos na estimulação da proliferação peroxissomal no fígado.

A diabetes é uma doença na qual a capacidade de

um mamífero para regular os níveis de glucose no sangue está debilitada porque o mamífero tem uma capacidade reduzida para converter a glucose em glicogénio para armazenamento nas células dos músculos e do fígado. Na diabetes de Tipo 1, esta capacidade reduzida para armazenar a glucose é causada por uma produção reduzida de insulina. A "Diabetes de Tipo II" ou "diabetes mellitus não insulino dependente" (DMNID) é a forma de diabetes que é devida a uma profunda resistência ao efeito estimulante ou regulador da insulina no metabolismo da glucose e dos lípidos nos principais tecidos sensíveis à insulina, músculos, fígado e tecido adiposo. Esta resistência à reactividade à insulina resulta numa insuficiente activação pela insulina da captação da glucose, oxidação e armazenamento nos músculos e numa inadequada repressão pela insulina da lipólise no tecido adiposo e da produção e secreção da glucose no fígado. Quando estas células se tornam dessensibilizadas em relação à insulina, o corpo tenta compensar produzindo níveis anormalmente elevados de insulina o que resulta em hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia está associada à hipertensão e ao peso corporal elevado. Dado que a insulina está envolvida na promoção da captação celular da glucose, de aminoácidos e de triglicéridos a partir do sangue por células sensíveis à insulina, a insensibilidade à insulina pode resultar em níveis elevados de triglicéridos e de LDL os quais são factores de risco em doenças cardiovasculares. A constelação de sintomas que incluem a hiperinsulinemia combinada com a hipertensão, peso corporal elevado, triglicéridos elevados e LDL elevadas é conhecida por Síndrome X.

O tratamento corrente para a diabetes mellitus geralmente envolve primeiro o tratamento com dieta e exercício. No entanto, a adesão ao tratamento pode ser fraca e à medida que a doença progride é frequentemente necessário o tratamento com hipoglicémicos, tipicamente sulfonilureias. As sulfonilureias estimulam as células β do fígado para segregarem mais insulina. No entanto, a resposta das células β eventualmente falha e é necessário o tratamento com injeções de insulina. Adicionalmente, tanto o tratamento com sulfonilureias como com injeções de insulina têm o efeito secundário potencialmente fatal do coma hipoglicémico. Portanto, os pacientes que utilizam estes tratamentos devem controlar cuidadosamente a dosagem.

As tiazolidinedionas são uma classe de compostos que têm mostrado aumentar a sensibilidade das células sensíveis à insulina. Aumentar a sensibilidade à insulina em vez da quantidade de insulina no sangue reduz a probabilidade de ocorrência do coma hipoglicémico. As tiazolidinedionas têm mostrado aumentar a sensibilidade à insulina pela sua ligação a receptores PPAR γ . No entanto, os efeitos secundários associados ao tratamento com tiazolidinedionas incluem o aumento de peso, e, para a troglitazona, a toxicidade para o fígado.

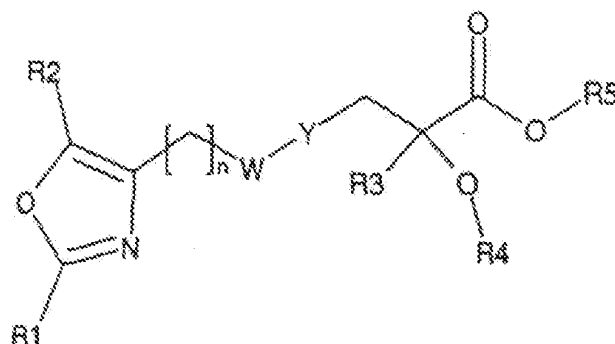
A EP-A-0 930 299 está dirigida para derivados de ácido propiónico como agentes hipoglicémicos. J. Med. Chem. 1996, 39, 4783-4803 está dirigido para a actividade

hipoglicemiante dos ácidos 2-metil-2-fenoxi-3-fenilpropa-nóicos. J. Med. Chem. 1998, 41, 5055-5069 está dirigida para os agonistas do PPAR γ N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina. A WO-A-02/16332, publicada a 28 de Fevereiro de 2002, está dirigida para derivados do ácido oxazolil-arilpropiónico e para a sua utilização como agonistas do PPAR.

Os receptores PPAR α e PPAR γ têm sido implicados com a diabetes mellitus, a doença cardiovascular, a obesidade, e a doença gastrointestinal, tal como a doença inflamatória do intestino. Há uma necessidade de novos agentes farmacêuticos que modulem estes receptores para prevenir, tratar e/ou aliviar estas doenças ou condições ao mesmo tempo que melhoram os efeitos secundários dos tratamentos correntes.

SUIMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção está dirigida para compostos representados pela Fórmula Estrutural (I) e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis:



Fórmula Estrutural (I)

Na Fórmula Estrutural (I), n é 2, 3, ou 4 e W é

CH₂, CH(OH), C(O) ou O; R₁ é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de arilo, tiofenilo [tiofenilo], cicloalquilo, aril-alquilo(C₁-C₄), tiofenilo [tiofenilo]-alquilo(C₁-C₄) ou cicloalquil-alquilo(C₁-C₄) em que quando o dito grupo está substituído, os substituintes são seleccionados a partir de halogéneo, carboxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanóico(C₁-C₄) e C(O)NR₁₃R₁₃ no qual cada R₁₃ é independentemente H ou alquilo(C₁-C₄). R₂ é H, alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄) ou fenilo. Y é um grupo não substituído ou substituído consistindo de tiofeno-2,5-diilo ou fenileno. R₃ é alquilo(C₁-C₄) ou halogeneto de alquilo(C₁-C₄). R₄ é um grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo, piridilo ou benzo-[1,3]dioxol-5-ilo substituído ou não substituído. R₅ é H, alquilo(C₁-C₄), ou aminoalquilo.

Numa forma de realização, a presente invenção também se relaciona com composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto da presente invenção, ou um seu sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa outra forma de realização, a presente invenção relaciona-se com a utilização de um composto da presente invenção, ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada por um receptor activado pela proliferação peroxissomal.

Numa forma de realização adicional, a presente invenção relaciona-se com um método de fabrico de um composto representado pela Fórmula Estrutural (I).

Acredita-se que os compostos da presente invenção e os seus sais, solvatos e hidratos são eficazes a tratar a Síndrome X, a diabetes do Tipo II, a hiperglicemia, a hiperlipidemia, a obesidade, a coagulopatia, a hipertensão, a aterosclerose, e outras perturbações relacionadas com a Síndrome X e as doenças cardiovasculares porque eles baixam, em mamíferos, um ou mais dos seguintes: glucose, insulina, triglicéridos, ácidos gordos e/ou colesterol. Adicionalmente, os compostos apresentam menos efeitos secundários que os compostos correntemente utilizados para tratar estas condições.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os termos utilizados para descrever a actual invenção têm aqui os seguintes significados.

Como aqui se utiliza, os grupos alquilo incluem hidrocarbonetos (C_1 - C_4) de cadeia linear ou ramificada, que estão completamente saturados.

Os grupos cicloalquilo, como aqui se utiliza, incluem hidrocarboneto (C_3 - C_8), que estão parcialmente ou completamente saturados.

Como aqui se utiliza, os grupos arilo incluem sistemas de anéis carbocíclicos aromáticos (por exemplo fenilo), sistemas de anéis policíclicos aromáticos condensados (por exemplo naftilo e antracenilo) e sistemas de anéis aromáticos condensados com sistemas de anéis carbocíclicos não aromáticos (por exemplo 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo). Os grupos heteroarilo, como aqui se utiliza, são sistemas de anéis aromáticos tendo pelo menos um heteroátomo tal como azoto, enxofre ou oxigénio. Os grupos heteroarilo incluem tienilo (também referido aqui como "tiofenilo"), piridilo, pirrolilo, benzofuranilo, isoxazolilo, e pirimidinilo.

Um grupo aril-alquilo(C_1-C_4), como aqui se utiliza, é um substituinte arilo que está ligado a um composto através de um grupo alquilo tendo de um a quatro átomos de carbono.

Um grupo heteroaril-alquilo(C_1-C_4), como aqui se utiliza, é um substituinte heteroarilo que está ligado a um composto através de um grupo alquilo tendo de um a quatro átomos de carbono.

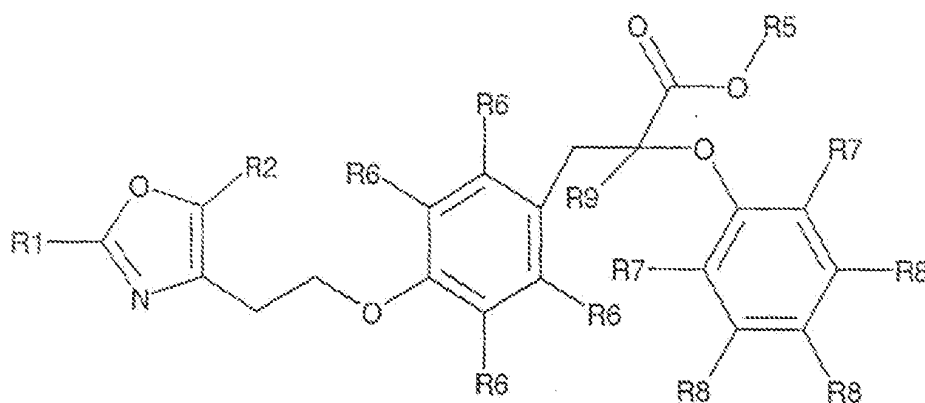
Um grupo cicloalquilo-alquilo(C_1-C_4), como aqui se utiliza, é um substituinte cicloalquilo que está ligado a um composto através de um grupo alquilo tendo de um a quatro átomos de carbono.

Um grupo amino-alquilo é um grupo alquilo tendo de um a seis átomos de carbono que está substituído com

pelo menos uma amina representada por $-NR_{12}R_{12}$ na qual cada R_{12} é, independentemente, um alquilo(C_1-C_6) ou ambos os R_{12} tomados conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um heterocicloalquilo de cinco ou seis membros.

Os substituintes para os grupos arilo, heteroarilo e cicloalquilo incluem halogéneo, carboxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanóico(C_1-C_4) e $-C(O)NR_{13}R_{13}$ no qual cada R_{13} , independentemente, é H ou um alquilo(C_1-C_4). Os substituintes para tiofeno-2,5-diilo e para fenileno incluem H, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4) e halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4).

Preferivelmente, os compostos da presente invenção, e com as suas respectivas composições farmacêuticas, têm a estrutura representada pela Fórmula Estrutural (II):



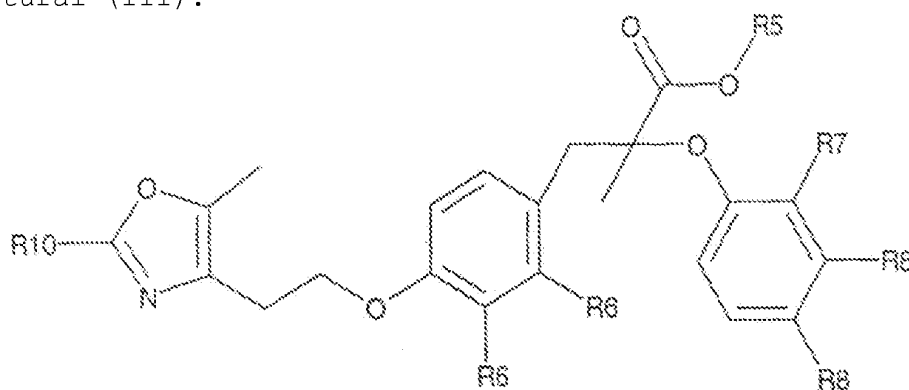
Fórmula Estrutural (II)

Na Fórmula Estrutural (II), R_1 , R_2 e R_5 são como definido para a Fórmula Estrutural (I) enquanto que R_6 são

cada um, independentemente, H, alquilo(C₁-C₄) ou alcoxilo-(C₁-C₄). Adicionalmente, R₇ são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C₃-C₈), tienilo ou fenilo. R₈ são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo-(C₃-C₈), tienilo, fenilo ou conjuntamente com o fenilo ao qual estão ligados formam naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo. Além disso, R₉ é alquilo(C₁-C₄) ou halogeneto de alquilo(C₁-C₄).

Os exemplos de compostos tendo a Fórmula Estrutural (II) incluem, por exemplo, os compostos descritos nos Exemplos de 1-89 e de 92-140.

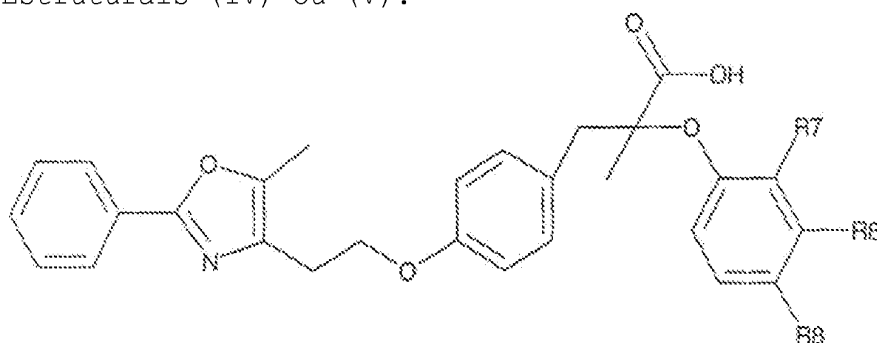
Mais preferivelmente, os compostos da presente invenção, e com as suas respectivas composições farmacêuticas, têm a estrutura representada pela Fórmula Estrutural (III):



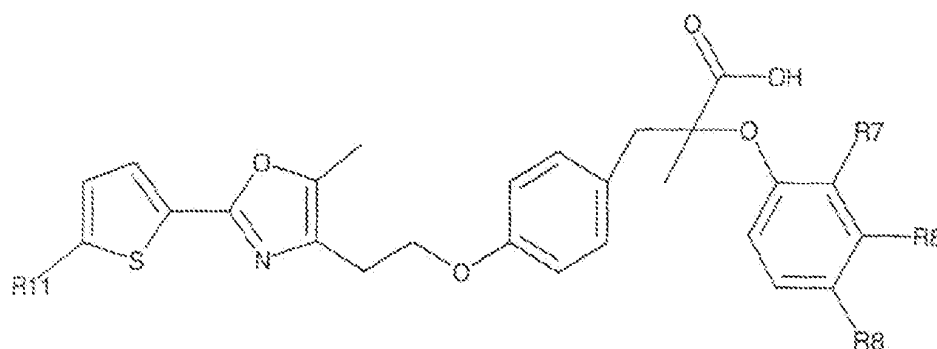
Fórmula Estrutural (III)

Na Fórmula Estrutural (III), R_5 , R_6 , R_7 e R_8 são como definido para as Fórmulas Estruturais (I) e (II) enquanto que R_{10} é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de 2-tienilo, 3-tienilo, fenilo, ciclo-hexilo ou 1-metil-ciclo-hexilo.

Ainda mais preferivelmente, os compostos da presente invenção, e com as suas respectivas composições farmacêuticas, têm a estrutura representada pelas Fórmulas Estruturais (IV) ou (V):



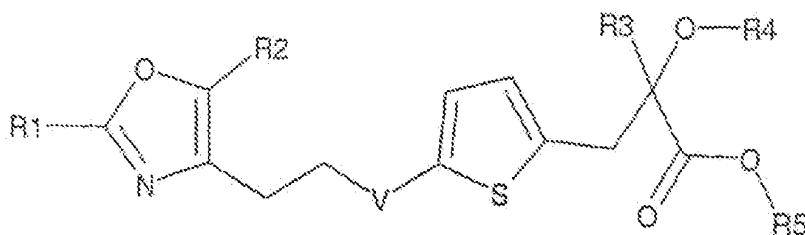
Fórmula Estrutural (IV)



Fórmula Estrutural (V)

Nas Fórmulas Estruturais (IV) e (V), R_7 e R_8 são como definido para a Fórmula Estrutural (II) enquanto que R_{11} é H, halogéneo, ou alquilo (C_1 - C_4).

Numa forma de realização alternativa, os compostos da presente invenção, e com as suas respectivas composições farmacêuticas, têm a estrutura representada pela Fórmula Estrutural (VI):



Fórmula Estrutural (VI)

Na Fórmula Estrutural (VI), R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são como definido para a Fórmula Estrutural (I) enquanto que V é C, C(OH) ou C(O).

Os compostos com a Fórmula Estrutural (I) contêm um ou mais centros de quiralidade, e existem em formas opticamente activas diferentes. Quando os compostos com a Fórmula Estrutural (I) contêm um centro de quiralidade, os compostos existem em duas formas enantioméricas e a presente invenção inclui ambos os enantiómeros e misturas de enantiómeros, tais como misturas racémicas. Os enantiómeros podem ser separados por métodos conhecidos dos peritos na técnica, por exemplo pela formação de sais diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; a formação de derivados ou de complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo,

por cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; por reacção selectiva de um enantiómero com um reagente específico para um enantiómero, por exemplo por esterificação enzimática; ou por cromatografia gás-líquido ou líquida num ambiente quiral, por exemplo num suporte quiral por exemplo sílica com um ligando de ligação quiral ou na presença de um solvente quiral. Será entendido que quando o desejado enantiómero é convertido numa outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, é necessário um passo adicional para libertar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, podem ser sintetizados enantiómeros específicos por síntese assimétrica utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente activos, ou convertendo um enantiómero no outro por transformação assimétrica.

Numa forma de realização mais preferida, os compostos da presente invenção são enantiómeros S. Numa mais preferida forma de realização, os compostos são o ácido (S)-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico, ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiónico, e ácido (S)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)etoxi]-fenil}-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico.

Quando um composto representado pela Fórmula Estrutural (I) tem mais do que um substituinte quiral ele pode existir em formas diastereoisoméricas. Os pares diastereoisoméricos podem ser separados por métodos conhecidos

dos peritos na técnica, por exemplo por cromatografia ou cristalização e os enantiómeros individuais em cada par podem ser separados como descrito acima. A presente invenção inclui cada diastereoisómero dos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e suas misturas.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) podem existir em formas conformacionais estáveis diferentes que podem ser separáveis. A assimetria torsional devida a rotação restringida em torno de uma ligação simples assimétrica, por exemplo devido a impedimento estereoquímico ou a tensão no anel, pode permitir a separação de confórmeros diferentes. A presente invenção inclui cada isómero conformacional dos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e suas misturas.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) podem existir na forma zwitteriônica e a presente invenção inclui cada forma zwitteriônica dos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e suas misturas.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e os seus sais podem existir em mais do que uma forma cristalina. Os polimorfos dos compostos representados pela Fórmula Estrutural (I) formam parte desta invenção e podem ser preparados por cristalização de um composto com a Fórmula Estrutural (I) sob condições diferentes. Por exemplo, utilizando diferentes solventes ou diferentes misturas de solventes para a recristalização; por cristalização a

temperaturas diferentes; por vários modos de arrefecimento, variando de um arrefecimento muito rápido a muito lento durante a cristalização. Os polimorfos podem também ser obtidos pelo aquecimento ou fusão de um composto com a Fórmula Estrutural (I) seguido de arrefecimento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia de RMN com sonda sólida, espectroscopia de IV, calorimetria diferencial de varrimento, difracção de raios X pelo método dos pós ou por outras técnicas semelhantes.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e os seus sais podem existir em mais do que uma forma cristalina e a presente invenção inclui cada forma cristalina e suas misturas.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e os seus sais podem também existir na forma de solvatos, por exemplo hidratos, e a presente invenção inclui cada solvato e suas misturas.

"Sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a sais dos compostos com a Fórmula Estrutural (I) que são substancialmente não tóxicos para mamíferos. Os sais farmacêuticamente aceitáveis típicos incluem aqueles sais preparados por reacção dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico ou com uma base orgânica ou inorgânica. Tais sais são conhecidos por sais por adição de ácido ou de base, respectivamente. Deverá ser

reconhecido que o contra-íão particular formando um par de qualquer sal desta invenção não é de natureza crítica, desde que o sal no seu conjunto seja farmacêuticamente aceitável e desde que o contra-íão não acrescente qualidades indesejáveis para o sal no seu conjunto.

Em virtude do seu grupo ácido, um composto com a Fórmula Estrutural (I) forma sais com bases farmacêuticamente aceitáveis. Alguns exemplos de sais por adição de base incluem sais metálicos tais como os de alumínio; sais de metais alcalinos tais como os de lítio, sódio ou potássio; e sais de metais alcalino-terrosos tais como os sais de cálcio, magnésio, amónio, ou de amónio substituído. Os exemplos de sais de amónio substituído incluem, por exemplo, aqueles com alquilaminas inferiores tais como trimetilamina, trietilamina; hidroxialquilaminas tais como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina ou tri-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas tais como biciclohexilamina ou dibenzilpiperidina, N-benzil- β -fenetilamina, de-hidro-abietilamina, N,N'-bis-de-hidro-abietilamina, glucamina, N-metilglucamina; bases do tipo da piridina tais como piridina, colidina, quinina ou quinolina; e sais de aminoácidos básicos tais como a lisina e a arginina.

Os exemplos de bases inorgânicas incluem, sem limitação, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de cálcio, e semelhantes.

Os compostos com a Fórmula Estrutural (I), que estejam substituídos com uma grupo básico, podem existir como sais de ácidos farmacêuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui tais sais. Os exemplos de tais sais incluem os cloridratos, bromidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartaratos [por exemplo (+)-tartaratos, (-)-tartaratos ou suas misturas incluindo misturas racêmicas], succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos tais como o ácido glutâmico.

Estes sais podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos na técnica.

Certos compostos com a Fórmula Estrutural (I) e os seus sais podem também existir na forma de solvatos, por exemplo hidratos, e a presente invenção inclui cada solvato e suas misturas.

O termo "ingrediente activo" designa os compostos genericamente descritos pela Fórmula Estrutural (I) bem como os sais, solvatos, e pró-fármacos de tais compostos.

O termos "farmacêuticamente aceitável" significa que o veículo, diluente, excipientes e sal devem ser compatíveis com os outros ingredientes da composição, e não serem prejudiciais para o seu beneficiário. As composições

farmacêuticas da presente invenção são preparadas por procedimentos conhecidos na técnica utilizando ingredientes bem conhecidos e facilmente disponíveis.

"Prevenir" refere-se à redução da possibilidade de que o beneficiário incorra ou desenvolva qualquer uma das condições patológicas aqui descritas.

"Tratar" refere-se a mediar uma doença ou condição e prevenir, ou mitigar, a sua progressão futura ou melhorar os sintomas associados à doença ou condição.

"Quantidade farmaceuticamente eficaz" designa aquela quantidade de um composto, ou do seu sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco, que irá elicitar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, ou mamífero. Uma tal quantidade pode ser administrada profilacticamente a um paciente que se considere ser susceptível ao desenvolvimento de uma doença ou condição. Tal quantidade quando administrada profilacticamente a um paciente pode também ser eficaz para prevenir ou atenuar a severidade da condição mediada. Uma tal quantidade tem a intenção de incluir uma quantidade que seja suficiente para modular um receptor PPAR, tal como os receptores PPAR α ou PPAR γ , que mediam uma doença ou condição. As condições mediadas pelos receptores PPAR α ou PPAR γ incluem a diabetes mellitus, a doença cardiovascular, a Síndrome X, a obesidade e a doença gastrointestinal.

Um "mamífero" é um animal particular que é um membro da classe taxionómica Mammalia. A classe Mammalia inclui humanos, macacos, chimpanzés, gorilas, bovinos, suínos, cavalos, carneiros, cães, gatos, ratinhos, e ratos.

A administração a um humano é a mais preferida. O humano a quem os compostos e composições da presente invenção são administrados tem uma doença ou condição na qual o controlo dos níveis de glucose sanguínea não sejam adequadamente controlados sem intervenção médica, mas em que está presente insulina endógena no sangue do humano. A diabetes mellitus não insulínica dependente (DMNID) é uma doença ou condição crónica caracterizada pela presença de insulina no sangue, mesmo a níveis acima do normal, mas com resistência ou falta de sensibilidade à acção da insulina nos tecidos. Os compostos e composições da presente invenção são também úteis para tratar perturbações agudas ou transitórias da sensibilidade à insulina, tais como as que ocorrem por vezes a seguir a cirurgias, traumas, enfarte do miocárdio, e semelhantes. Os compostos e composições da presente invenção são também úteis para baixarem os níveis de triglicéridos no soro sanguíneo. Um nível elevado de triglicéridos, quer seja causado por predisposição genética ou por uma dieta rica em gordura, é um factor de risco para o desenvolvimento da doença cardíaca, do acidente vascular cerebral, e de perturbações e doenças do sistema circulatório. O médico de perícia média saberá como identificar humanos que beneficiarão da administração dos compostos e composições da presente invenção.

A presente invenção proporciona adicionalmente a utilização de um composto com a fórmula geral (I), ou de uma sua forma tautomérica e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou de um seu solvato farmacêuticamente aceitável no fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da hiperglicemia num mamífero humano ou não humano hiperglicémico com necessidade disso.

Eles são úteis como substâncias terapêuticas na prevenção ou no tratamento da Síndrome X, da diabetes mellitus e de perturbações e doenças endócrinas e cardiovasculares relacionadas em animais humanos ou não humanos.

A invenção também se relaciona com a utilização de um composto com a Fórmula (I) como descrito acima, para o fabrico de um medicamento para tratar uma condição mediada pelo PPAR α ou PPAR γ , separadamente ou em combinação.

Pode ser utilizada uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto com a Fórmula Estrutural (I) para a preparação de um medicamento útil para tratar a Síndrome X, a diabetes, tratar a obesidade, baixar os níveis de triglicéridos, elevar o nível plasmático das lipoproteínas de alta densidade, e para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolvimento da aterosclerose, e para prevenir ou reduzir o risco de ter um primeiro ou subsequente evento de doença aterosclerótica em mamíferos, particularmente em humanos. Em geral, uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção (1) reduz tipicamente os níveis de glucose no soro sanguíneo, ou mais especificamente a HbA1c, de um paciente em cerca de 0,7% ou mais; (2) reduz tipicamente os níveis de triglicéridos no soro sanguíneo de um paciente em cerca de 20% ou mais, e (3) aumenta os níveis de HDL no soro sanguíneo num paciente. Preferivelmente, os níveis de HDL serão elevados em cerca de 30% ou mais.

Adicionalmente, uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula Estrutural (I) e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes activos seleccionados a partir de um grupo consistindo de: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes elevadores da HDL plasmática, agentes anti-hipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina e semelhantes, podem ser utilizadas conjuntamente para a preparação de um medicamento útil para os tratamentos acima descritos.

De uma forma vantajosa, as composições contendo o composto com a Fórmula Estrutural (I) ou os seus sais podem ser proporcionadas numa forma de unidade de dosagem, contendo preferivelmente cada unidade de dosagem a ser administrada de desde cerca de 1 mg a cerca de 500 mg embora seja, obviamente, imediatamente entendido que a quantidade do composto ou compostos com a Fórmula Estrutural (I) a ser efectivamente administrada será determinada por um médico, à luz de todas as circunstâncias relevantes.

Quando aqui utilizado, a Síndrome X inclui a síndrome pré-diabética de resistência à insulina e as suas resultantes complicações, a resistência à insulina, a diabetes não insulino dependente, a dislipidemia, a obesidade hiperglicémica, a coagulopatia, a hipertensão e outras complicações associadas à diabetes. Os métodos e tratamentos aqui mencionados incluem o acima e abrangem o tratamento e/ou profilaxia de qualquer uma ou de qualquer combinação do que se segue: síndrome pré-diabética de resistência à insulina, suas resultantes complicações, resistência à insulina, diabetes de Tipo II ou não insulino dependente, dislipidemia, hiperglicemia, obesidade e as complicações associadas à diabetes incluindo a doença cardiovascular, especialmente a aterosclerose.

As composições são formuladas e administradas da mesma forma geral como é aqui detalhado. Os compostos da actual invenção podem ser utilizados eficazmente sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes activos adicionais dependendo da terapia alvo desejada. A terapia de combinação inclui a administração de uma única dosagem de composição farmacêutica que contém um composto com a Fórmula Estrutural (I) e um ou mais agentes activos adicionais, bem como a administração de um composto com a Fórmula Estrutural (I) e cada agente activo na sua própria formulação de dosagem farmacêutica separada. Por exemplo, um composto com a Fórmula Estrutural (I) e um secretagogo da insulina tal como as biguanidas, tiazolidinodionas, sulfonilureias, insulina, ou inibidores da α -glucosidase

podem ser administrados ao paciente conjuntamente numa única composição de dosagem oral tal como um comprimido ou cápsula, ou cada agente pode ser administrado em formulações de dosagem oral separadas. Quando são utilizadas formulações de dosagem separadas, um composto com a Fórmula Estrutural (I) e um ou mais agentes activos adicionais podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, isto é, concorrentemente, ou em momentos separadamente alternados, isto é, sequencialmente; a terapia de combinação é entendida como incluindo todos estes regimes.

Um exemplo de tratamento ou prevenção de combinação da aterosclerose pode ser aquele em que um composto com a Fórmula Estrutural (I) ou seus sais é administrado em combinação com um ou mais dos agentes activos seguintes: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes elevadores da HDL plasmática, agentes anti-hipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, e semelhantes. Como salientado acima, os compostos com a Fórmula Estrutural (I) podem ser administrados em combinação com mais do que um agente activo adicional.

Um outro exemplo de terapia de combinação pode ser visto no tratamento da diabetes e de perturbações relacionadas em que os compostos com a Fórmula Estrutural (I), ou seus sais, podem ser eficazmente utilizados em combinação com, por exemplo, sulfonilureias, biguanidas, tiazolidinodionas, inibidores da α -glucosidase, outros secretagogos da insulina, insulina, bem como os agentes activos discutidos acima para tratar a aterosclerose.

Os compostos da presente invenção, e os seus sais, solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis, têm propriedades farmacológicas valiosas e podem ser utilizados em composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou de seus sais, ésteres ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os excipientes são substâncias inertes tais como, sem limitação, veículos, diluentes, enchimentos, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, agentes humectantes, ligantes, agentes de desintegração, material de encapsulamento e outros adjuvantes convencionais. A formulação exacta está dependente da via de administração escolhida. As composições farmacêuticas contêm tipicamente desde cerca de 1% a cerca de 99% em peso de ingrediente activo o qual é um composto da presente invenção.

Preferivelmente, a formulação farmacêutica está na forma de dosagem unitária. Uma "forma de dosagem unitária" é uma unidade fisicamente discreta contendo uma dose unitária, apropriada para administração a sujeitos humanos ou outros mamíferos. Por exemplo, uma forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula ou comprimido, ou um número de cápsulas ou comprimidos. Uma "dose unitária" é uma quantidade predeterminada do composto activo da presente invenção, calculada para produzir o desejado

efeito terapêutico, em associação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A quantidade de ingrediente activo numa dose unitária pode ser variada ou ajustada desde cerca de 0,1 miligramas até cerca de 1000 miligramas ou mais de acordo com o tratamento particular envolvido.

O regime de dosagem utilizando os compostos da presente invenção é seleccionado por um perito médio nas artes médica ou veterinária, à vista de uma variedade de factores, incluindo, sem limitação, a espécie, idade, peso, sexo, e condição médica do beneficiário, da gravidade da condição a ser tratada, da via de administração, do nível da função metabólica e excretória do beneficiário, da forma de dosagem empregue, do composto particular, ou seu sal, empregue, e semelhantes.

Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados numa única dose diária, ou a dose total diária pode ser administrada em doses divididas, duas, três, ou mais vezes por dia. Onde a aplicação é por via de formas transdérmicas, a administração é, evidentemente, contínua.

As vias de administração apropriadas de composições farmacêuticas da presente invenção incluem, por exemplo, a administração oral, por gotas oftalmológicas, rectal, transmucosal, tópica, ou intestinal; a aplicação parentérica (bólus ou infusão), incluindo injeções intra-

musculares, subcutâneas, intramedulares, bem como injeções intratecais, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneais, intranasais, ou intraoculares. Os compostos da invenção podem também ser administrados por meio de um sistema de aplicação dirigida do fármaco, tal como, por exemplo, numa lipossoma revestida com anticorpo específico para células endoteliais.

Para a administração oral, os compostos podem ser formulados prontamente combinando os compostos activos com veículos farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais veículos permitem aos compostos da invenção serem formulados como comprimidos, pílulas, pós, saquetas, grânulos, drageias, cápsulas, líquidos, elixires, tinturas, géis, emulsões, xaropes, suspensões espessas, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. As preparações farmacêuticas para utilização oral podem ser obtidas combinando o composto activo com um excipiente sólido, moendo opcionalmente a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após se terem adicionado auxiliares adequados, se desejado, para se obterem comprimidos ou núcleos de drageias.

Para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o ingrediente activo pode ser combinado com um veículo oral, não tóxico, farmacêuticamente aceitável, tal como, sem limitação, lactose, amido, sacarose, glucose, metilcelulose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, carbonato de sódio, manitol, sorbitol, e

semelhantes; conjuntamente com, opcionalmente, agentes desintegrantes, tais como, sem limitação, polivinilpirrolidona reticulada, amido de milho, metilcelulose, ágar-ágar, bentonite, goma de xantano, ácido algínico, ou um seu sal tal como o alginato de sódio, e semelhantes; e, opcionalmente, agentes agregantes, por exemplo, sem limitação, gelatina, acácia, açúcares naturais, beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, acácia, tragacanto, alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras, e semelhantes; e, opcionalmente, agentes lubrificantes, por exemplo, sem limitação, estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, oleato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, talco, e semelhantes. Quando a forma de unidade de dose é uma cápsula, ela pode conter, adicionalmente a materiais do tipo acima, um veículo líquido tal como um óleo gordo.

As formulações na forma sólida incluem pós, comprimidos e cápsulas. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também actuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, agregantes, agentes de desagregação de comprimidos e material de encapsulamento.

Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente activo está misturado com um veículo tendo as necessárias propriedades de

agregação em proporções adequadas e compactado na forma e dimensão desejada.

Podem estar presentes vários outros materiais como revestimentos ou para modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, os comprimidos podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter, em adição ao ingrediente activo, sacarose como agente edulcorante, metilo e propilparabenos como conservantes, um corante e um aromatizante tal como o aroma de cereja ou de laranja.

As formulações líquidas estéreis incluem suspensões, emulsões, xaropes, e elixires. O ingrediente activo pode estar dissolvido ou suspenso num veículo farmacêuticamente aceitável, tal como água esterilizada, um solvente orgânico esterilizado, ou uma mistura de ambos água esterilizada e um solvente orgânico esterilizado.

O ingrediente activo pode também ser dissolvido num solvente orgânico adequado, por exemplo, propilenoglicol aquoso. Podem ser preparadas outras composições dispersando o ingrediente activo finamente dividido numa solução aquosa de amido ou de carboximetilcelulose sódica ou num óleo adequado.

Ou núcleos de drageias são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, podem ser utilizadas soluções concentradas de açúcar, as quais podem

conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenoglicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos ou misturas de solventes adequados. Podem ser adicionados corantes ou pigmentos aos revestimentos dos comprimidos ou drageias para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto activo.

As preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas oralmente incluem cápsulas duras feitas de gelatina, bem como cápsulas moles seladas feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas duras podem conter os ingredientes activos misturados com enchimentos tais como lactose, agregantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos activos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos gordos, parafina líquida, ou polietilenoglicóis líquidos. Adicionalmente, podem ser adicionados estabilizantes.

Todas as formulações para administração oral deverão estar em dosagens adequadas para tal administração. As composições particularmente adequadas para administração oral são as formas de dosagem unitária tais como os comprimidos ou cápsulas.

Para administração parentérica, os compostos da presente invenção, ou seus sais, podem ser combinados com

meios aquosos ou orgânicos estéreis para formarem soluções ou suspensões injectáveis. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, tal como em ampolas ou em contentores de multidoses, com um conservante adicionado. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. As formas farmacêuticas adequadas para utilização injectável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação magistral de soluções ou dispersões estéreis injectáveis. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluida até ao grau em que exista seringabilidade. Ela deve ser estável sob as condições de fabrico e de armazenamento e deve ser protegida contra qualquer contaminação. O veículo pode ser meio solvente ou de dispersão contendo, por exemplo, água, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como a solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão de soro fisiológico, etanol, poliol (por exemplo glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido), misturas adequadas deles, e óleos vegetais. Sob as condições vulgares de armazenamento e de utilização, estas preparações contêm um conservante para impedir o crescimento de microrganismos.

As soluções injectáveis preparadas desta forma podem então ser administradas intravenosamente, intraperitonealmente, subcutaneamente, ou intramuscularmente, sendo a administração intramuscular a preferida em humanos.

Para a administração transmucosal, são utilizados na formulação os penetrantes adequados à barreira a ser permeada. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica. Os compostos activos podem também ser administrados intranasalmente como, por exemplo, gotas líquidas ou em nebulização.

Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos ou de pastilhas formulados de uma maneira convencional.

Para a administração por inalação, os compostos para utilização de acordo com a presente invenção são fornecidos adequadamente na forma de um inalador de pó seco, ou numa apresentação para nebulização de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou de um nebulizador, com a utilização de um propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de aerossol pressurizado a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para fornecer uma quantidade medida. As cápsulas e os cartuxos de gelatina para utilização num inalador ou insuflador podem ser formuladas contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó apropriada tal como lactose ou amido.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira que seja ela própria

conhecida, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, preparação de drageias, levigação, emulsificação, encapsulamento, armadilhamento ou de liofilização.

Na preparação das composições da presente invenção, o ingrediente activo será usualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou encerrado num veículo que pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro contentor. Quando o veículo serve de diluente, ele pode ser um material sólido, um sólido ou pasta liofilizada, um semi-sólido, ou líquido que actue como um veículo, ou pode estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), ou pomada, contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo. Os compostos da presente invenção são formulados preferivelmente antes da administração.

As seguintes formulações farmacêuticas de 1 até 8 são apenas ilustrativas e não têm a intenção de limitar o objectivo da invenção em qualquer forma. "Ingrediente Activo", refere-se a um composto de acordo com a Fórmula Estrutural (I) ou seus sais.

Formulação 1

As cápsulas de gelatina dura são preparadas utilizando os seguintes ingredientes:

	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	250
Amido, desidratado	200
Estearato de magnésio	10
Total	460 mg

Formulação 2

Foi preparado um comprimido utilizando os ingredientes abaixo:

	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	250
Celulose, microcristalina	400
Dióxido de silício, pirogenado	10
Ácido Esteárico	5
Total	665 mg

Os componentes foram mesclados e comprimidos para formarem comprimidos pesando cada um 665 mg.

Formulação 3

Foi preparada uma solução de aerossol contendo os seguintes componentes:

	Peso
Ingrediente Activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22	74,00
(Clorodifluorometano)	
Total	100,00

O ingrediente activo foi misturado com etanol e a mistura foi adicionada a uma porção do propulsor 22, arrefecido até 30 °C e transferido para um dispositivo de enchimento. A quantidade necessária foi então alimentar um contentor de aço inoxidável e diluída com o restante do propulsor. As unidades com válvulas foram então colocadas no contentor.

Formulação 4

Foram preparados comprimidos como se segue, contendo cada um 60 mg de Ingrediente Activo:

Ingrediente Activo	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4 mg
Carboximetilamido sódico	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

O Ingrediente Activo, o amido e a celulose foram passados através de um crivo com malha N.º 45 dos E.U.A. e foram misturados cuidadosamente. A solução aquosa contendo polivinilpirrolidona foi misturada com o pó resultante, e a mistura foi então passada através de um crivo com malha N.º 14 dos E.U.A.. Os grânulos assim produzidos foram secados a 50 °C e passados através de um crivo com malha N.º 18 dos E.U.A.. O carboximetilamido sódico, o estearato de magnésio e o talco, passados previamente através de um crivo com malha N.º 60 dos E.U.A., foram então adicionados aos grânulos que, após serem misturados, foram comprimidos numa máquina para comprimidos para proporcionar comprimidos pesando cada um 150 mg.

Formulação 5

Foram preparadas cápsulas, contendo cada uma 80 mg do Ingrediente Activo, da seguinte maneira:

Ingrediente Activo	80 mg
Amido	59 mg
Celulose microcristalina	59 mg
Estearato de magnésio	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

O Ingrediente Activo, a celulose, o amido, e o estearato de magnésio foram mesclados, passados através de um crivo com malha N.º 45 dos E.U.A., e utilizaram-se para encher cápsulas de gelatina dura em quantidades de 200 mg.

Formulação 6

Foram preparados supositórios como se segue, contendo cada um 225 mg do Ingrediente Activo:

Ingrediente Activo	225 mg
Glicéridos de ácido	2,000 mg
gordo saturado	
Total	2,225 mg

O Ingrediente Activo foi passado através de um crivo com malha N.º 60 dos E.U.A. e foi suspenso nos glicéridos de ácido gordo saturado derretidos previamente utilizando o mínimo de calor necessário. A mistura foi então vazada para moldes para supositórios com uma capacidade nominal de 2 g e deixou-se arrefecer.

Formulação 7

Foram preparadas suspensões como se segue, contendo cada uma 50 mg do Ingrediente Activo por dose de 5 mL:

Ingrediente Activo	50 mg
Carboximetilcelulose sódica	50 mg
Xarope	1,25 mL
Solução de ácido benzóico	0,10 mL
Aroma	q.v.
Corante	q.v.
Água purificada até ao total	5 mL

O Ingrediente Activo foi passado através de um crivo com malha N.º 45 dos E.U.A. e misturado com a carboximetilcelulose sódica e o xarope para formar uma pasta aveludada. A solução de ácido benzóico, o aroma e o corante foram diluídos com uma porção da água e foram adicionados, com agitação. Foi então adicionada água suficiente para se obter o volume pretendido.

Formulação 8

Pode ser preparada uma formulação intravenosa como se segue:

Ingrediente Activo	100 mg
Soro fisiológico isotónico	1,000 mL

A solução dos materiais acima é geralmente administrada intravenosamente a um indivíduo à razão de 1 mL por minuto.

Ainda numa outra forma de realização dos compostos da presente invenção, o composto é radiomarcado, com por exemplo carbono 14, ou tritiado. Os ditos compostos radiomarcados ou tritiados são úteis como padrões de referência para dosagens *in vitro* para se identificarem novos agonistas do PPAR α e do PPAR γ .

SÍNTESE

Os compostos da presente invenção têm sido formados fazendo reagir um éster 2-(substituído com R_1)-5-(substituído com R_2)-oxazol-4-iletilsulfonílico com um ácido 3-(4-hidroxifenil)-2- R_4 -oxipropiónico ou com um ácido 3-(5-hidroxi-tiofeno-2,5-diilo)-2- R_4 -oxi-propiónico. Geralmente, os intermediários químicos do éster sulfonílico têm sido sintetizados através de duas vias diferentes, apresentadas nos Esquemas IA e IB, enquanto o Esquema II é típico do método de síntese utilizado para preparar o intermediário químico do ácido propiónico. A formação dos compostos da presente invenção a partir destes intermediários químicos está apresentada no Esquema III.

No Esquema IA, o primeiro passo é uma condensação de uma dionamonooxima representada pela Fórmula Estrutural IA-1 com um aldeído substituído com R_1 representado pela Fórmula Estrutural IA-2 na presença de um ácido tal como o ácido clorídrico aquoso concentrado ou, preferivelmente, ácido acético que é saturado com gás cloreto de hidrogénio. Tipicamente, o cloreto de hidrogénio é feito borbulhar através de uma solução da dionamonooxima e do aldeído substituído com R_1 em ácido acético, a qual é mantida a uma temperatura constante de cerca de 0 °C a cerca de 20 °C durante de cerca de 15 minutos a cerca de uma hora. O produto da condensação é um n-óxido de oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-3.

O N-óxido de oxazole é então tratado com

oxi-halogeneto fosforoso, tal como oxicloreto fosforoso ou oxibrometo fosforoso num solvente inerte tal como diclorometano ou clorofórmio para formar um 2-(substituído com R_1)-4-halometil-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-4. A reacção é tipicamente levada a cabo à temperatura de refluxo do solvente utilizado e está completada em cerca de 15 minutos a cerca de uma hora.

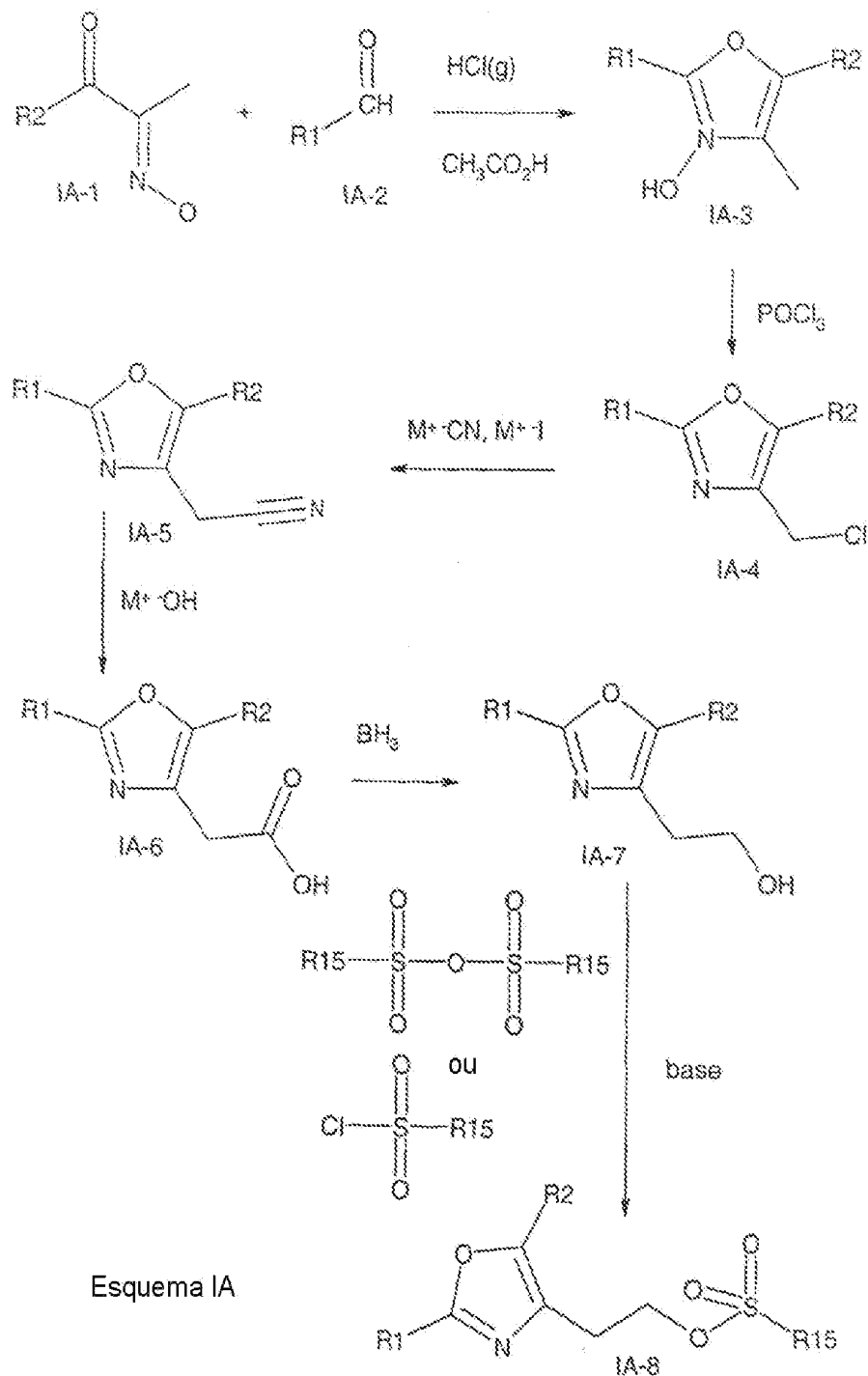
O 2-(substituído com R_1)-4-clorometil-oxazole é então tratado com um sal de cianeto e um sal de iodeto para formar um 2-(substituído com R_1)-4-cianometil-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-5. A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente polar aprótico tal como a dimetilformamida a uma temperatura de cerca de 30 °C a cerca de 120 °C durante cerca de 1 hora a cerca de 6 horas. Preferivelmente, os sais de cianeto e de iodeto são o cianeto de potássio e o iodeto de potássio.

O grupo ciano do 2-(substituído com R_1)-4-cianometil-oxazole é convertido num grupo ácido carboxílico por tratamento com um hidróxido de metal alcalino para formar um 2-(substituído com R_1)-4-carboximetil-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-6. A reacção é geralmente levada a cabo numa solução aquosa a cerca de 80 °C a cerca de 100 °C. A concentração do hidróxido de metal alcalino na solução aquosa é tipicamente de cerca de 25% a cerca de 85% (peso/volume). Preferivelmente, o hidróxido de metal alcalino é o hidróxido de potássio.

O 2-(substituído com R_1)-4-carboximetil-oxazole é

então tratado com um agente redutor de ácido carboxílico, tal como o borano ou o hidreto de alumínio e lítio, para formar o intermediário 2-(substituído com R_1)-4-(2-hidroxi-etil)-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-7. A reacção é tipicamente levada a cabo sob condições anidras num solvente de éter tal como tetra-hidrofurano (THF), dioxano, ou éter etílico. Quando o agente redutor utilizado é o borano, ele forma tipicamente um complexo com o solvente de éter tal como o complexo BH_3 -THF. É adicionada gota a gota uma solução tendo uma concentração de cerca de 0,5 M a cerca de 1,5 M de complexo de borano no solvente de éter a uma solução de 0,1 M a 1,3 M do 2-(substituído com R_1)-4-carboximetil-oxazole no solvente de éter. A temperatura de reacção é de cerca de 20 °C a cerca de 40 °C. Tipicamente, a reacção está completada em cerca de 1 hora a cerca de 5 horas.

O intermediário químico, representado pela Fórmula Estrutural IA-7, é então convertido num éster 2-(substituído com R_1 -oxazol-4-il)etilsulfonílico representado pela Fórmula Estrutural IA-8 por tratamento com um anidrido de sulfonilo, tal como o anidrido de tosilo ou anidrido de mesilo, ou um halogeneto de sulfonilo, tal como o cloreto de tosilo ou o cloreto de mesilo, na presença de uma base. A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente aprótico tal como o diclorometano na presença de uma base aprótica tal como piridina ou N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). A reacção está completada em cerca de 0,5 horas a cerca de 5 horas.



No Esquema IB, o primeiro passo é uma condensação de L-aspartato de α -metilo representado pela Fórmula Estrutural IB-1 com um cloreto de ácido substituído com R_1 na presença de uma base moderada para formar a amida representada pela Fórmula Estrutural IB-3. Tipicamente, a

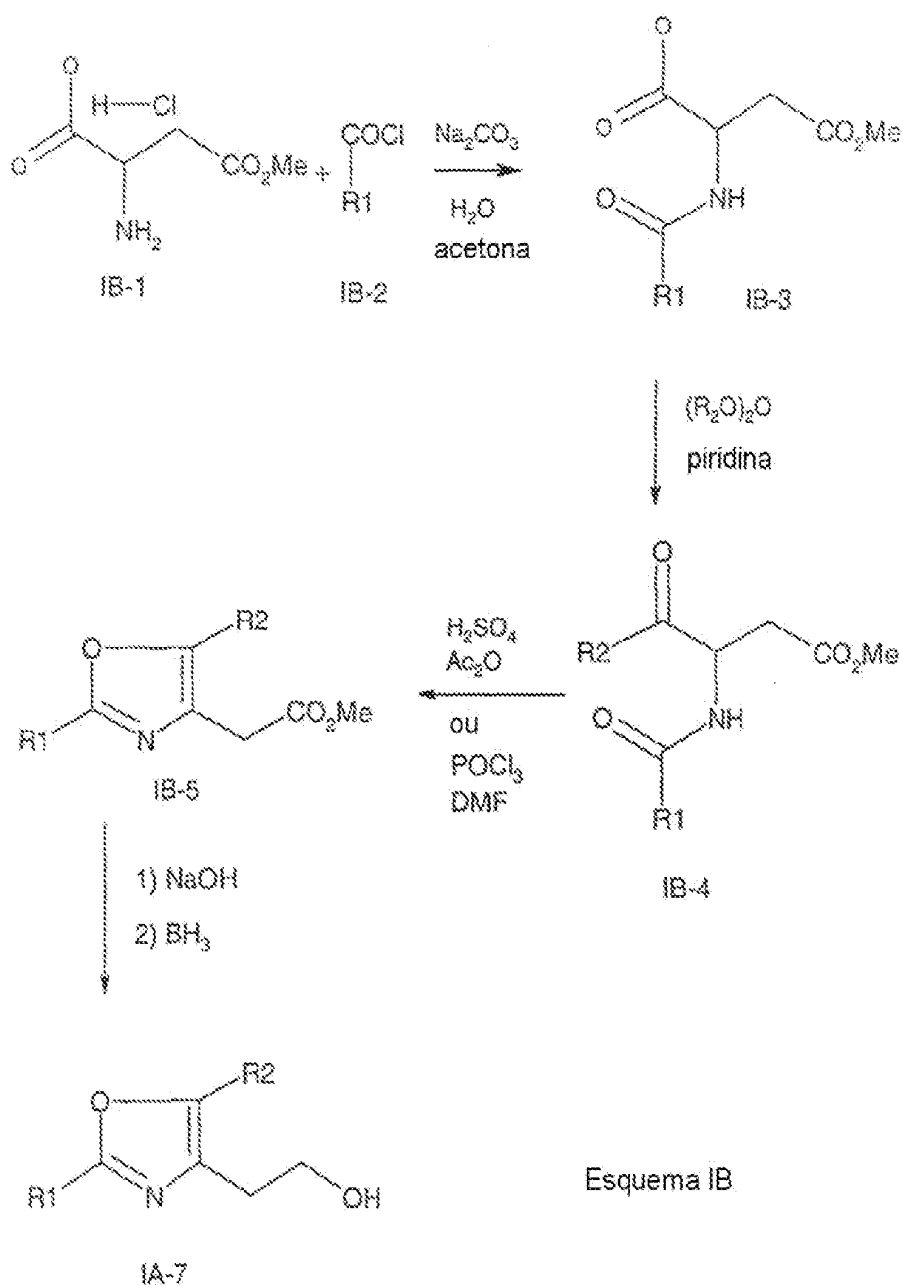
reacção é levada a cabo num meio de acetona/água na presença de uma base de carbonato, tal como carbonato de potássio ou de sódio. O cloreto de ácido substituído com R_1 é adicionado a uma solução de L-aspartato de α -metilo em acetona/água a cerca de 0 °C até cerca de 10 °C e a mistura reaccional aquece até à temperatura ambiente durante cerca de 60 minutos a 2 horas.

O ácido é então tratado com uma base tal como piridina e um anidrido tal como acético, n-propilo ou anidrido trifluoroacético para formar a cetona substituída com R_2 representada pela Fórmula Estrutural IB-4. A reacção é tipicamente levada a cabo a 90 °C e está completada em cerca de 90 minutos a cerca de 2 horas.

A ciclodesidratação da cetona substituída com R_2 é completada com um ácido prótico tal como o ácido sulfúrico na presença de anidrido acético para formar o 2-(substituído com R_1)-5-(substituído com R_2)-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IB-5. Alternativamente, a cetona pode ser tratada com um oxi-halogeneto fosforoso, tal como o oxicloreto fosforoso ou oxibrometo fosforoso num solvente polar aprótico tal como a dimetilformamida. Em ambos os métodos, a mistura reaccional é aquecida até cerca de 90 °C e a reacção está completada em cerca de 15 minutos a 30 minutos.

O 2-(substituído com R_1)-5-(substituído com R_2)-oxazole é tratado com uma base aquosa, tal como o hidróxido de sódio aquoso num solvente álcool a cerca de 25 °C a cerca de 45 °C durante cerca de 30 minutos para formar o

ácido correspondente. O ácido é tratado com um agente redutor de ácido carboxílico, tal como o borano ou hidreto de alumínio e lítio, para formar o intermediário 2-(substituído com R₁)-4-(2-hidroxietil)-oxazole representado pela Fórmula Estrutural IA-7. A reacção é tipicamente levada a cabo como descrito para a formação do intermediário representado pela Fórmula Estrutural IA-7 no Esquema IA.



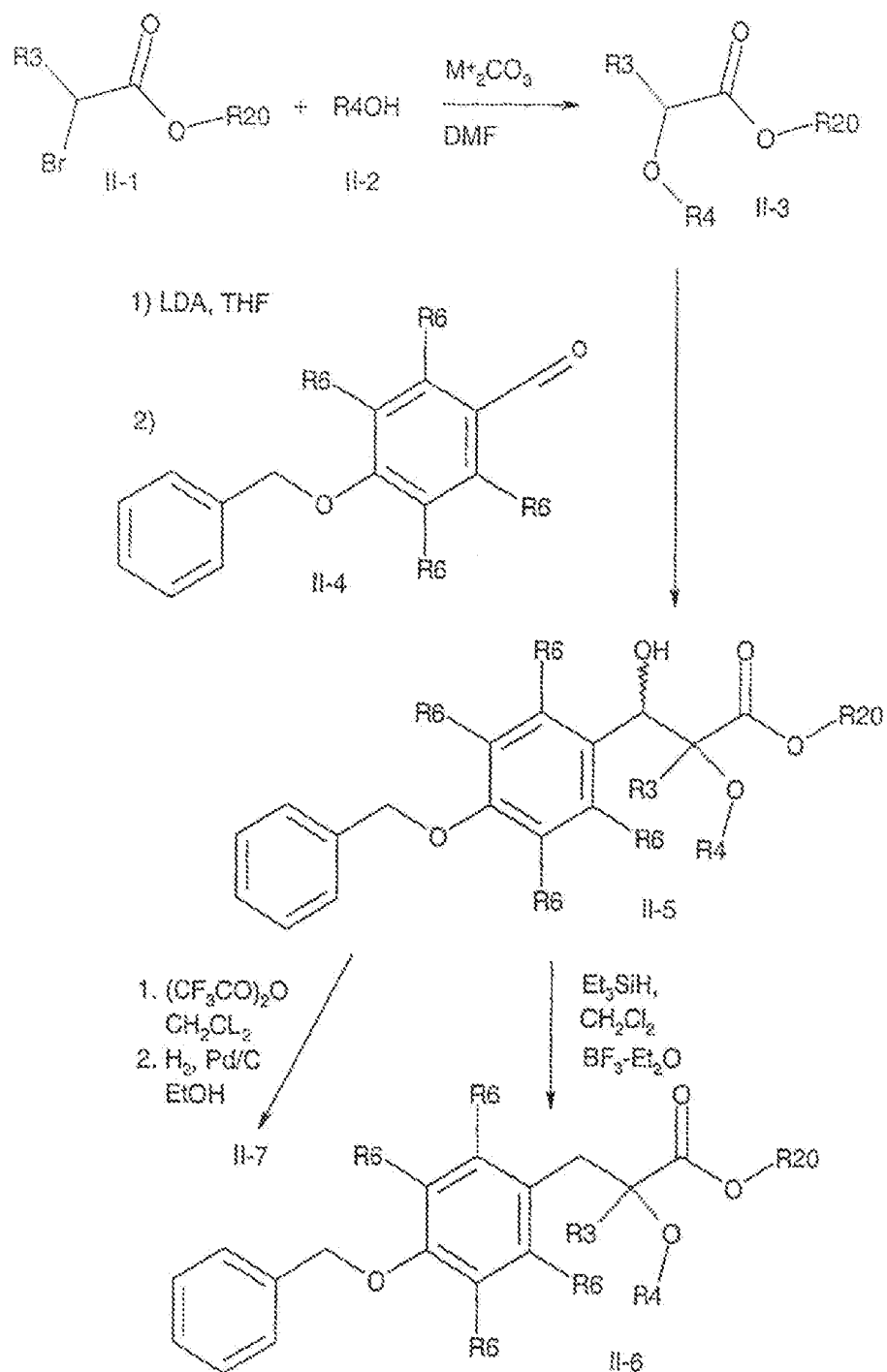
O composto representado pela Fórmula Estrutural II-7 pode ser preparado pelo método esboçado no Esquema II. Neste método, um α -bromoéster representado pelo composto II-1 é feito reagir com um fenol representado pelo composto II-2 para formar um α -fenoxiéster representado pelo composto II-3. Esta reacção é tipicamente levada a cabo num solvente anidro polar tal como DMF a uma temperatura de cerca de 60 °C a cerca de 110 °C. O tempo de reacção é de cerca de 10 h a cerca de 20 h.

O α -fenoxiéster é então desprotonado com um composto alquilamida de lítio, tal como o LDA (1,1 equiv.), para formar o enol. Esta reacção é tipicamente realizada num solvente anidro, polar e aprótico a uma temperatura de cerca de -20 °C a cerca de -110 °C. Após cerca de 5 min a cerca de 20 min um 4-benziloxibenzaldeído representado pelo composto II-4 é adicionado e a mistura reaccional é agitada durante cerca de 5 min a cerca de 30 min, depois a reacção é parada com uma solução aquosa de cloreto de amónio para formar um éster 3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2-substituído-2-fenoxi-propanóico representado pela Estrutura II-5.

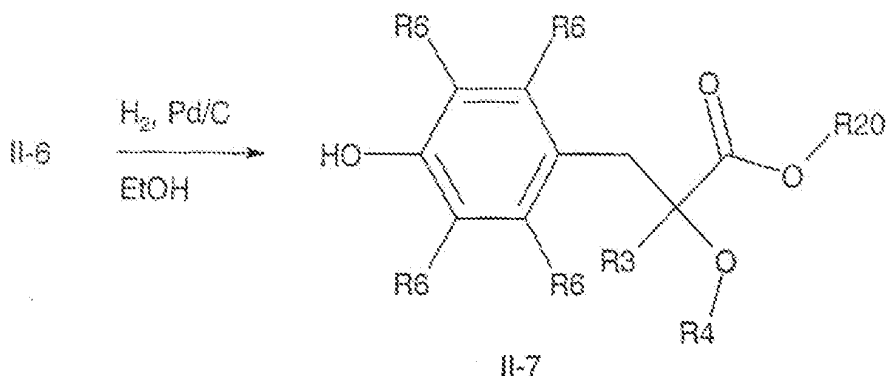
Uma solução de éster 3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2-substituído-2-fenoxi-propanóico num solvente anidro aprótico a uma temperatura de cerca de -10 °C a cerca de 10 °C foi tratada com um complexo de éter de trifluoreto de

boro e trietilsilano. A mistura reaccional foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e depois foi agitada durante cerca de 1 h a cerca de 2,5 h. A reacção foi parada adicionando uma base aquosa para formar éster 3-(4-benziloxifenil)-2-substituído-2-fenoxi-propanóico representado pela Fórmula Estrutural II-6.

O composto representado pela Fórmula Estrutural II-6 foi então tratado para se remover o grupo protector benzilo para formar o fenol representado pela Fórmula Estrutural II-7. Os métodos para remover um grupo protector benzilo de um fenol podem ser encontrados em Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a edição, (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, páginas 156-158. Um método preferido de remoção de um grupo protector benzilo é pelo tratamento do composto representado pela Fórmula Estrutural II-3 com hidrogénio na presença do catalisador de paládio sobre carbono (Pd-C).



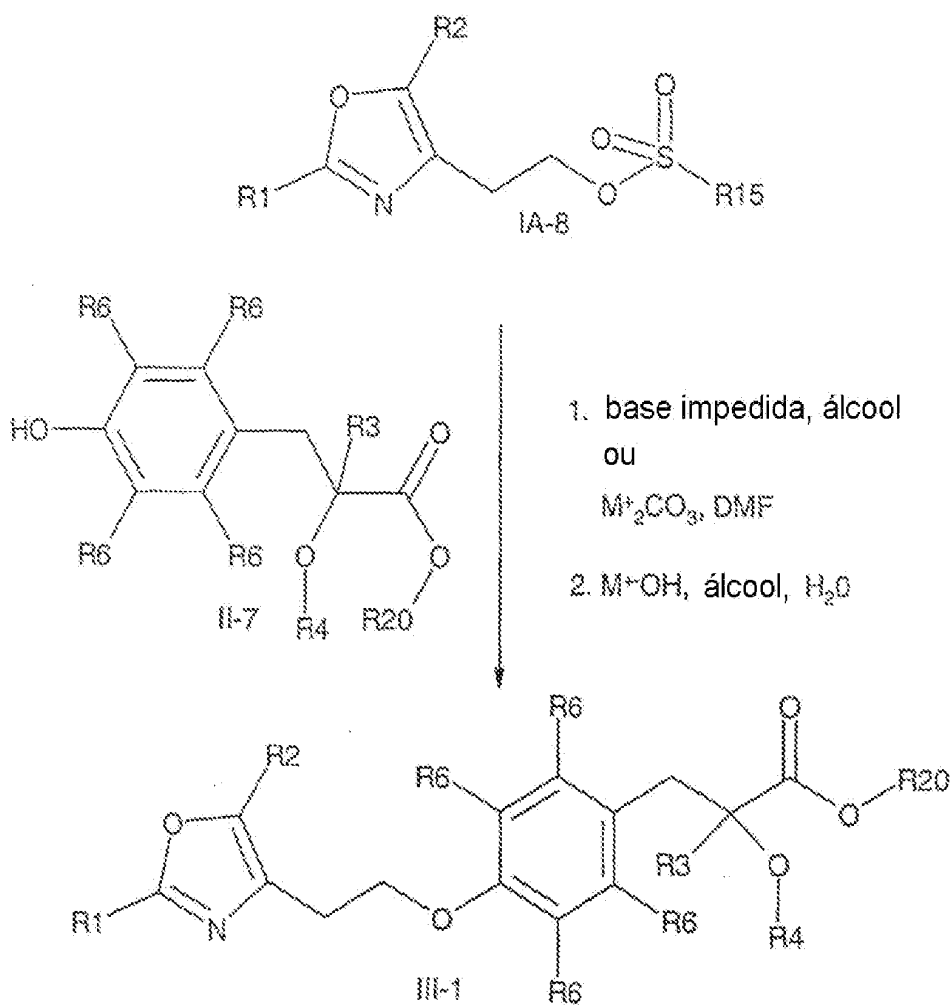
Esquema II

**Esquema II (continuação)**

No Esquema III, o éster 2-(oxazol-4-il)etilsulfonílico é então feito reagir com um fenol representado pela Fórmula Estrutural II-7 na presença de um carbonato de metal, tal como o carbonato de cézio, para formar um éster do ácido 2-(3-{2-[2-oxazol-4-il]etoxi}-2-fenoxi)-alcanóico representado pela Fórmula Estrutural III-1. Na Fórmula Estrutural II-7, R_3 , R_4 e R_6 são como definido previamente enquanto que R_{20} é um alquilo (C_1-C_4). A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente polar aprótico tal como a dimetilformamida de cerca de 40 °C a cerca de 70 °C e é deixada prosseguir durante cerca de 10 horas a cerca de 24 horas. Os reagentes (isto é, os compostos representados pelas Fórmulas Estruturais IA-8 e II-7) estão presentes em quantidades molares aproximadamente iguais ou com cerca de 0,1 M a cerca de 0,5 M de excesso do composto éster sulfonílico representado pela Fórmula Estrutural IA-8. O carbonato de cézio está presente em cerca de um equivalente molar a cerca de 1,5 equivalente molar em relação ao éster sulfonílico.

Alternativamente, o éster 2-(oxazol-4-il)etilsulfonílico é feito reagir com um fenol representado pela Fórmula Estrutural II-7 na presença de uma base impedida

para formar um éster do ácido 3-(4-{2-[2-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-2-metil-2-fenoxi-propanóico representado pela Fórmula Estrutural III-1. A reacção é tipicamente levada a cabo num solvente polar tal como um álcool a cerca de 40 °C a cerca de 70 °C e é deixada prosseguir durante cerca de 24 horas a cerca de 48 horas. Os reagentes (isto é, os compostos representados pelas Fórmulas Estruturais IA-8 e II-7) estão presentes em quantidades molares aproximadamente iguais. O carbonato de metal alcalino está presente em cerca de 20 equivalentes molares e está preferivelmente ligado a um suporte sólido inerte tal como polistireno.



Esquema III

A hidrólise do éster do ácido 2-(3-{2-[2-oxazol-4-il]etoxi}-2-fenoxi)-alcanóico, representado pela Fórmula Estrutural III-1 em que R_{20} é um alquilo (C_1-C_4), é tipicamente levada a cabo num solvente álcool na presença de um excesso de hidróxido de metal alcalino aquoso. A mistura reaccional é aquecida a de cerca de 50 °C a cerca de 60 °C e é deixada prosseguir durante cerca de 10 horas a cerca de 24 horas para formar um ácido 2-(3-{2-[2-oxazol-4-il]etoxi}-2-fenoxi)-alcanóico representado pela Fórmula Estrutural III-1 em que R_{20} é H.

EXEMPLIFICAÇÃO

Análise Instrumental

Os espectros de infravermelho foram registados com um espectrómetro Perkin Elmer 781. Os espectros de RMN de 1H foram registados com um espectrómetro Varian a 400 MHz à temperatura ambiente. Os dados estão referidos como se segue: desvios químicos em ppm a partir do padrão interno tetrametilsilano na escala δ , multiplicidade (b = largo, s = singuleto, d = dubleto, t = triplete, q = quarteto, qn = quinteto e m = multiplete), integração, constante de acoplamento (Hz) e afectação. Os espectros de RMN de ^{13}C foram registados com um espectrómetro Varian a 400 MHz à temperatura ambiente. Os desvios químicos estão referidos em ppm a partir do tetrametilsilano na escala δ , empregando a ressonância do solvente como padrão interno

(CDCl₃ a 77,0 ppm e DMSO-D₆ a 39,5 ppm). As análises de combustão foram realizadas pelo Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos com um espectrómetro VG ZAB 3F ou VG 70 SE. A cromatografia analítica em camada fina foi realizada com placas 60-F de EM Reagent de gel de sílica de 0,25 mm. A visualização foi obtida com luz UV.

Procedimentos Padronizados de Síntese

Foram utilizados certos procedimentos padronizados de síntese na preparação de muitos dos compostos da presente invenção exemplificados. Estes procedimentos padronizados foram:

Procedimento Padrão (A): Foi adicionado éster 2-(fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (0,47 g, 0,132 mmol) a um frasco-ampola com tampa roscada de pequeno volume e diluiu-se com etanol (0,5 mL). A esta solução foram adicionados éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (0,5 mL de uma solução a 0,264 M em etanol, 0,132 mmol) e 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno ligado por poliestireno (100-125 mg, 2,6 mmol/g) e o frasco foi fechado hermeticamente. O vaso reaccional foi aquecido num aquecedor de bloco durante 24-48 h a 55 °C, ou até a análise por TLC ou por MS indicar o desaparecimento dos materiais de partida. A suspensão foi filtrada enquanto quente e o resíduo foi lavado com etanol (1 mL). A solução foi tratada com NaOH

aquoso (solução a 5 N, 100 μ L) e o frasco foi de novo fechado hermeticamente. A solução foi aquecida num aquecedor de bloco a 55 °C durante 3-16 h, ou até a análise por MS indicar que a hidrólise estava completada. Os solventes foram removidos com uma corrente de azoto ou sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido de novo em 1 mL de água. A solução foi acidificada com HCl aquoso (solução a 5 N, 150 μ L), causando frequentemente a precipitação de produto. A suspensão foi diluída com diclorometano (3 mL) e a solução bifásica resultante foi filtrada através de uma coluna Chrom-Elut para se remover a água. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado por HPLC controlada por massa para proporcionar material analiticamente puro. O rendimento geral após purificação foi de 25%.

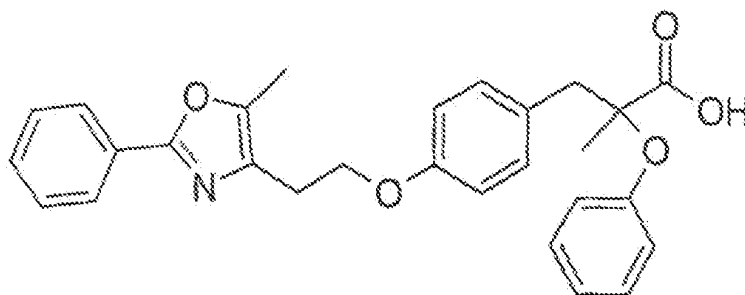
Procedimento Padrão (B): Uma mistura de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-*m*-toliloxi-propiónico (0,095 g, 0,030 mmol), éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico (0,108 g, 0,030 mmol) e K₂CO₃ de crivo 325 (0,084 g, 0,60 mmol) em etanol (2 mL) foi aquecida até refluxo durante 24 h sob N₂. Foram adicionados à mistura reaccional NaOH aquoso a 5 N (0,5 mL) e mais etanol (1 mL) e esta foi aquecida até refluxo durante 2 h adicionais. A mistura reaccional foi arrefecida e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi acidificado com HCl aquoso a 1 N (5 mL), extraído com água e com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi secada pela passagem através de um cartucho Varian Chem Elut 1003. O sol-

vente foi removido *in vacuo* para dar 0,134 g de produto em bruto o qual foi purificado por LCMS para dar 0,036 g (25%) de ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-*m*-toliloxi-propiónico analiticamente puro.

Compostos Exemplificados

Exemplo 1

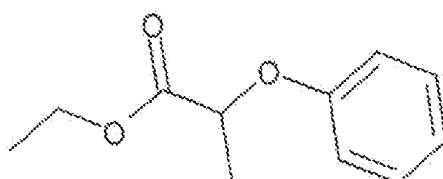
Ácido rac-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



O composto do título, apresentado acima, foi preparado como se descreve abaixo.

Passo A

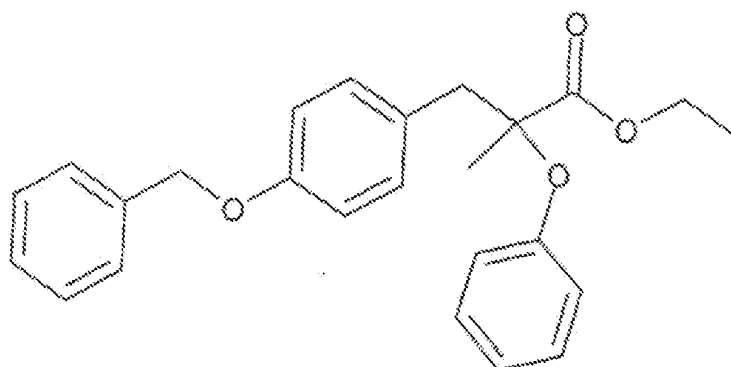
Éster etílico do ácido 2-fenoxipropiónico.



Combinaram-se fenol (28,5 g, 0,30 mol), Cs_2CO_3 (197,0 g, 0,61 mol), e 2-bromopropionato de etilo (54,3 g, 0,30 mol) em *N,N*-dimetilformamida (DMF) anidra (1000 mL) e agitaram-se a 90 °C sob uma atmosfera de azoto. Após 16 h, a DMF foi removida *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (300 mL) e foi lavado duas vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido 2-fenoxipropiônico, apresentado acima, na forma de um óleo dourado (48,5 g, 83%). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, 2H, $J = 7,8$), 7,02 (t, 1H, $J = 7,9$), 6,93 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,79 (q, 1H, $J = 6,1$), 4,26 (q, 2H, $J = 7,2$), 1,66 (d, 3H, $J = 6,1$), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$). MS[EI^+] 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Passo B

Éster etílico do ácido 2-fenoxi-3-(4-benziloxifenil)-2-metil-propiónico.



Uma solução de diisopropilamida de lítio (LDA) (16,5 mL, 24,7 mmol, 1,5 M em ciclo-hexano) foi arrefecida

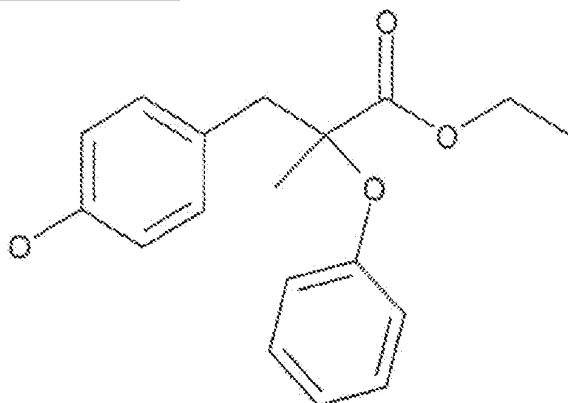
até -78 °C num banho de gelo seco/acetona e então foi adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (4,79 g, 24,7 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (THF) (30 mL) também arrefecido até -78 °C sob uma atmosfera de azoto. Após 5 min, foi-lhe adicionado numa porção 4-benziloxibenzaldeído (4,76 g, 22,4 mmol). Após agitação durante 10 min, a reacção foi parada com uma solução saturada de NH₄Cl aquoso (10 mL) e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura bifásica foi diluída com éter (100 mL) e separada, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado numa coluna de cromatografia "flash" (600 g de sílica, 25 fracções de 200 mL, gradiente de eluição 0-20% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar um óleo incolor (3,84 g, 42%) na forma de uma mistura de diastereómeros não separáveis de éster etílico do ácido 2-fenoxi-3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metilpropiónico que foi utilizado sem caracterização ou purificação adicional. $R_f = 0,32$ em hexanos:acetato de etilo a 4:1.

Arrefeceu-se até 0 °C éster etílico do ácido 2-fenoxi-3-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (3,84 g, 9,5 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (30 mL) e tratou-se com BF₃-Et₂O (1,16 mL, 9,5 mmol) e trietilsilano (1,51 mL, 9,5 mmol). A mistura foi agitada durante 2 h e foi aquecida gradualmente até à temperatura ambiente. Foi-lhe adicionado Na₂CO₃ aquoso saturado (15 mL) e a mistura foi agitada

vigorosamente. A solução foi separada e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, foi secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido 2-fenoxi-3-(4-benziloxifenil)-2-metil-propiónico, apresentado acima, na forma de um óleo incolor (1,34 g, 36%). $R_f = 0,90$ (hexanos:acetato de etilo a 9:1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ , 7,36-7,42 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,17-7,24 (m, 5H), 6,98 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,22 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,26 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,13 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,40 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$). MS $[\text{EI}^+]$ 408 (M^+NH_4) $^+$.

Passo C

Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico.



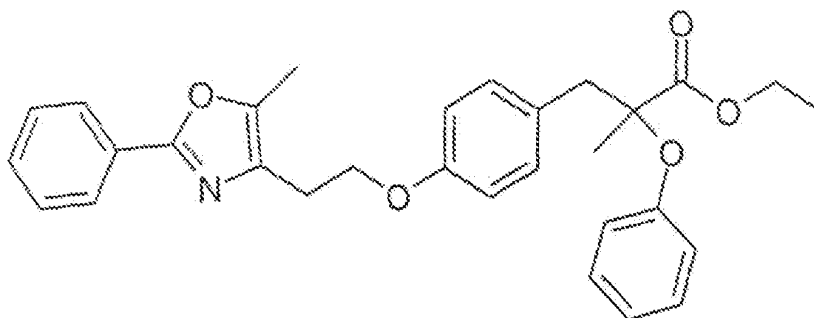
Foi dissolvido éster etílico do ácido 2-fenoxi-3-(4-benziloxifenil)-2-metil-propiónico (830 mg, 2,1 mmol) em acetato de etilo (30 mL) e tratou-se com paládio em carbono a 5% (300 mg), e então agitou-se sob uma atmosfera de

hidrogénio durante 20 h. A suspensão foi filtrada através de celite e foi concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico na forma de um óleo incolor (563 mg, 89%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,19 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,23 (d, 1H, $J = 12,4$), 3,08 (d, 1H, $J = 12,4$), 1,39 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$). MS $[\text{EI}^+]$ 318 $(\text{M}+\text{H})^+$, $[\text{EI}^-]$ 359 $(\text{M}+\text{OAc}^-)$.

Um adicional de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico (aprox. 48 g), preparado da mesma forma, foi purificado por cromatografia quiral para proporcionar os enantiómeros individuais (Chiralcel OD, 8 x 27 cm, IPA/heptano a 7%, 248 nm; isómero-(S): 97,2% ee; isómero-(R): > 99% ee).

Passo D

Éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (495 mg, 1,7 mmol), éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (766 mg, 2,2 mmol) e Cs_2CO_3 (700 mg, 2,2 mmol) foram combinados em DMF anidra (25 mL) e agitaram-se durante 16 h a 55 °C sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi então arrefecida e diluída com acetato de etilo (100 mL), e foi lavada com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* até se obter um óleo amarelo viscoso. O resíduo foi purificado numa coluna de cromatografia "flash" (100 g de sílica, 60 fracções de 15 mL, gradiente de eluição 0-20% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o éster etílico na forma de um óleo incolor (48%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). MS [EI^+] 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, [EI^-] 484 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

Passo E

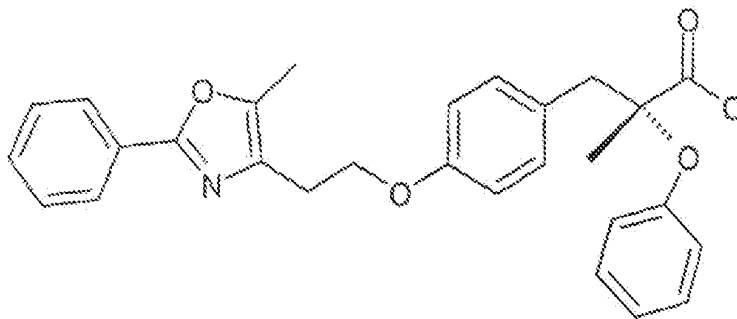
Ácido 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico.

O composto do título foi preparado como se segue. Dissolveu-se éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico (4,6 g, 9,5 mmol) em metanol (75 mL) e tratou-se com NaOH a

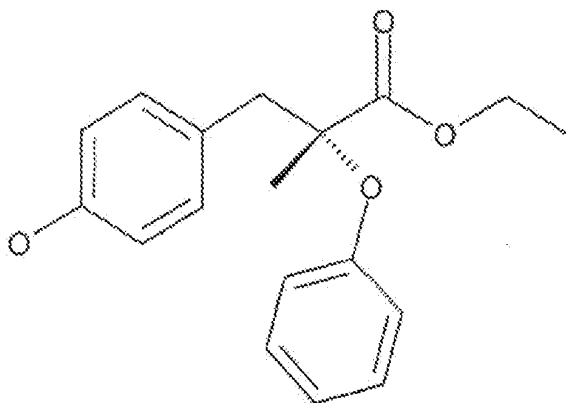
2,0 N (75 mL) com agitação vigorosa, originando uma ligeira precipitação. A suspensão foi aquecida durante 18 h a 55 °C, permitindo uma completa dissolução de todos os reagentes. O metanol foi então removido *in vacuo* e o resíduo aquoso foi acidificado com HCl a 5,0 N (75 mL) a 0 °C. A suspensão foi extraída para acetato de etilo e a solução orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para produzir um sólido branco (94%). RMN de ¹H (300 MHz, D₆-DMSO): δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, *J* = 7,8, 8,8), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,8), 6,91 (t, 1H, *J* = 8,8), 6,81 (d, 2H, *J* = 7,8), 6,77 (d, 2H, *J* = 7,8), 4,14 (t, 2H, *J* = 6,6), 3,14 (d, 1H, *J* = 12,0), 3,01 (d, 1H, *J* = 12,0), 2,88 (d, 2H, *J* = 6,6), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS [EI⁺] 458 (M+H)⁺, 480 (M+Na)⁺, [EI⁻] 456 (M-H)⁺.

Exemplo 2

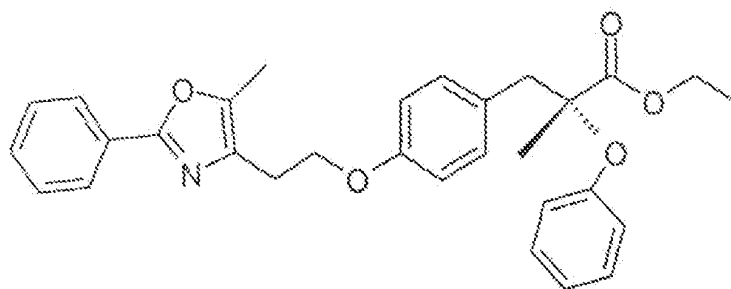
Ácido (R)-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



Fizeram-se reagir éster etílico do ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico, apresentado abaixo,



do Exemplo 1, Passo C, e éster 2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, como descrito no Exemplo 1, Passo D, para proporcionar éster etílico do ácido (R)-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo, na forma de um óleo incolor (61%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 486 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 484 (M-H) $^+$.

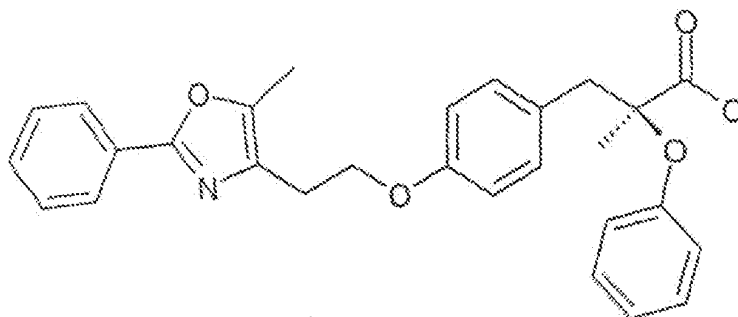


O composto do título foi então preparado a partir deste éster etílico do ácido fenoxipropiônico, por via do procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para produzir um sólido branco (99%). RMN de ^1H (300 MHz,

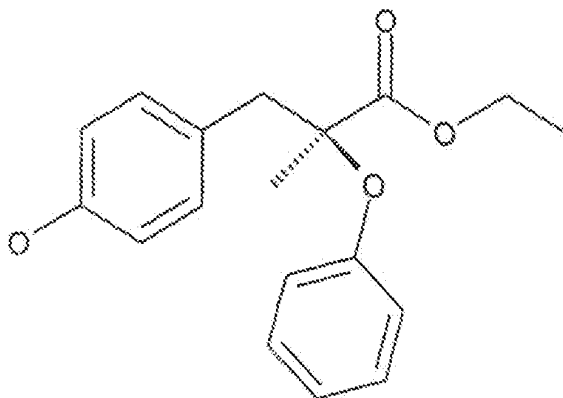
D₆-DMSO): δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, $J = 7,8, 8,8$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,91 (t, 1H, $J = 8,8$), 6,81 (d, 2H, $J = 7,8$), 6,77 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,14 (d, 1H, $J = 12,0$), 3,01 (d, 1H, $J = 12,0$), 2,88 (d, 2H, $J = 6,6$), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), MS [EI⁺] 458 (M+H)⁺, [EI⁻] 456 (M-H)⁺.

Exemplo 3

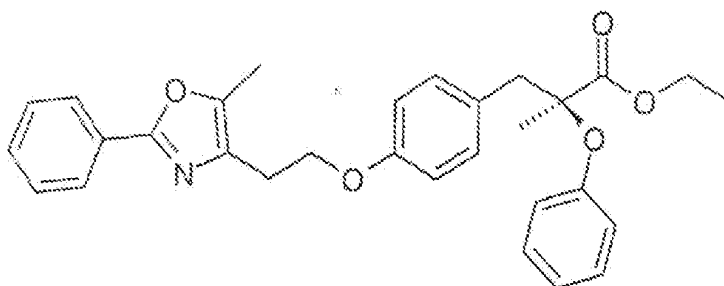
Ácido (S)-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



Fizeram-se reagir éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico, apresentado abaixo,



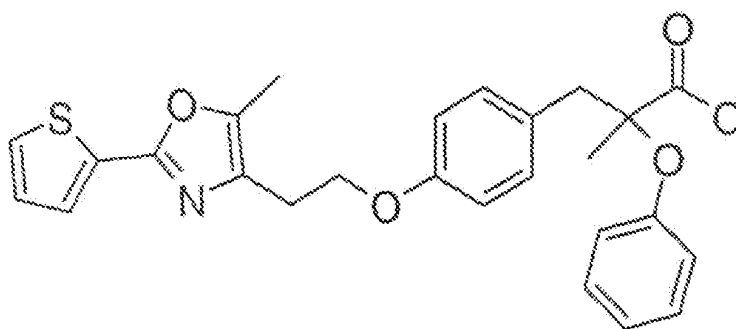
do Exemplo 1, Passo C, e éster 2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, como descrito no Exemplo 1, Passo D, para proporcionar éster etílico do ácido (S)-3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo, na forma de um óleo incolor (41%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 486 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 484 (M-H) $^+$.



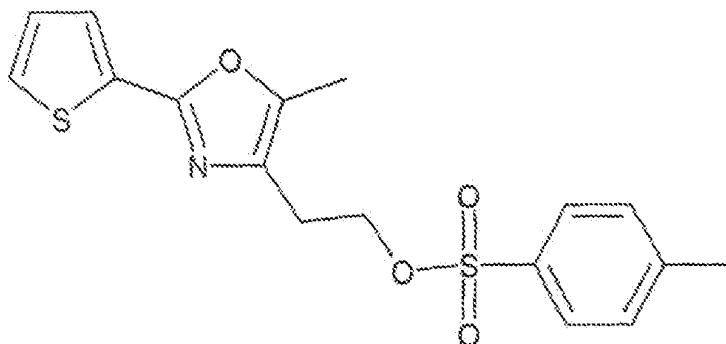
O composto do título foi então preparado a partir deste éster etílico do ácido fenoxipropiônico, por via do procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para produzir um sólido branco (96%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, $J = 7,8, 8,8$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,8$), 6,91 (t, 1H, $J = 8,8$), 6,81 (d, 2H, $J = 7,8$), 6,77 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,14 (d, 1H, $J = 12,0$), 3,01 (d, 1H, $J = 12,0$), 2,88 (d, 2H, $J = 6,6$), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 458 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 456 (M-H) $^+$.

Exemplo 4

Ácido *rac*-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico.

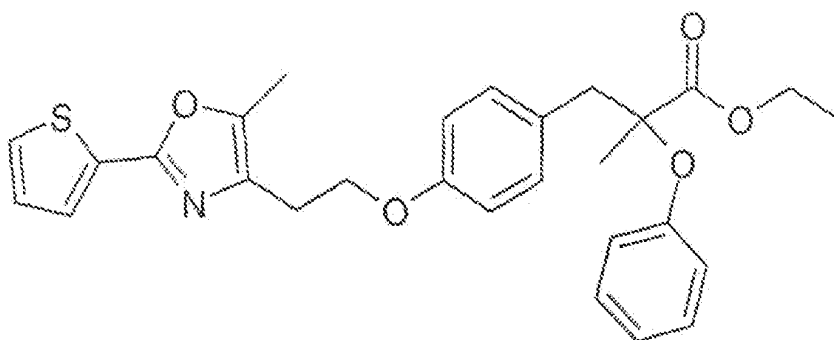


Fizeram-se reagir éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico e éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, apresentado abaixo,



como descrito no Exemplo 1, Passo D, para proporcionar éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo, na forma de um óleo incolor (30%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t,

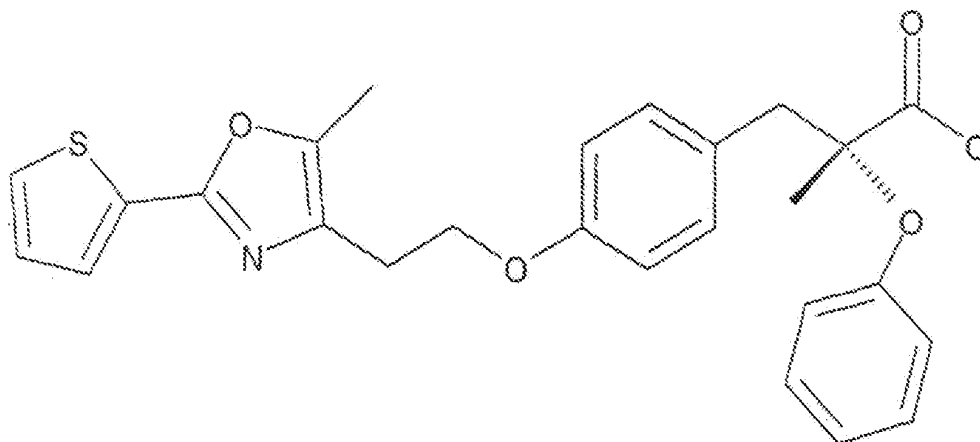
2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H). MS $[EI^+]$ 492 $(M+H)^+$, $[EI^-]$ 490 $(M-H)^+$.



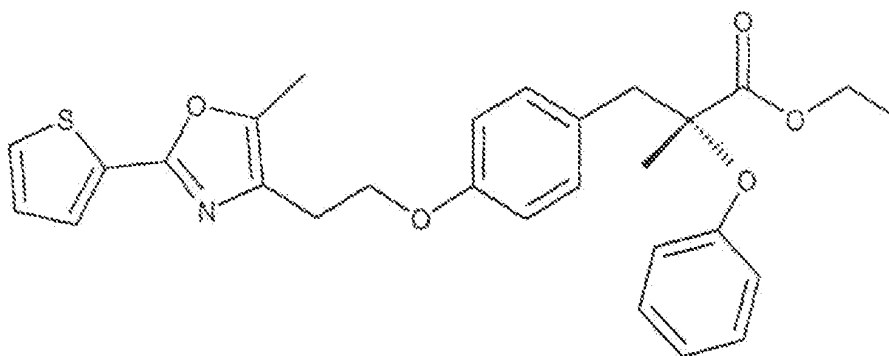
O composto do título foi então preparado a partir deste éster etílico do ácido fenoxipropiônico, utilizando o procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para proporcionar um sólido branco (88%). RMN de 1H (300 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,70 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,23 (t, 2H, $J = 7,4$), 7,15 (dd, 1H, $J = 3,5, 5,1$), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,93 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,8$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,79 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,15 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,03 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS $[EI^+]$ 464 $(M+H)^+$, $[EI^-]$ 462 $(M-H)^+$. HPLC: T = 2,78 min, pureza 99%.

Exemplo 5

Ácido (R)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico.



Fizeram-se reagir éster etílico do ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico e éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, como descrito no Exemplo 1, Passo D, para proporcionar éster etílico do ácido (R)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo, na forma de um óleo incolor (54%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 492 $(\text{M}+\text{H})^+$, $[\text{EI}^-]$ 490 $(\text{M}-\text{H})^+$.

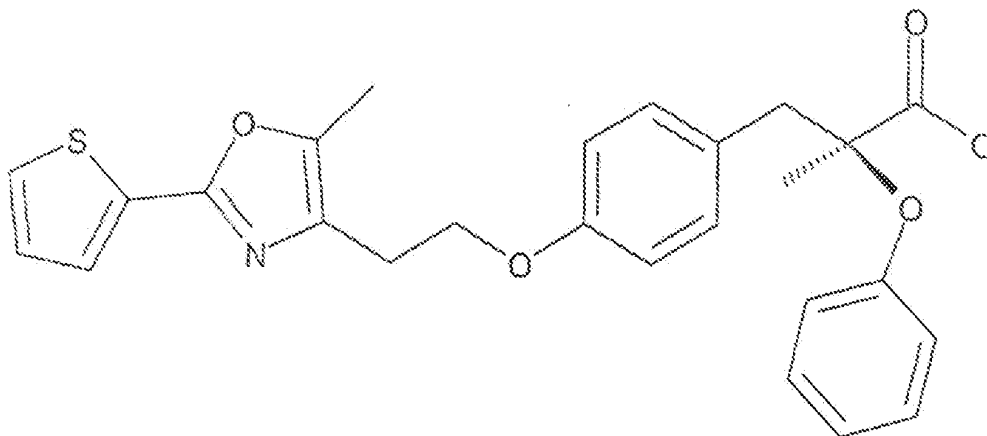


O composto do título foi então preparado uti-

lizando o procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para proporcionar um sólido branco (78%). RMN de ^1H (300 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,70 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,23 (t, 2H, $J = 7,4$), 7,15 (dd, 1H, $J = 3,5, 5,1$), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,93 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,8$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,79 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,15 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,03 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 464 $(\text{M}+\text{H})^+$, $[\text{EI}^-]$ 462 $(\text{M}-\text{H})^+$.

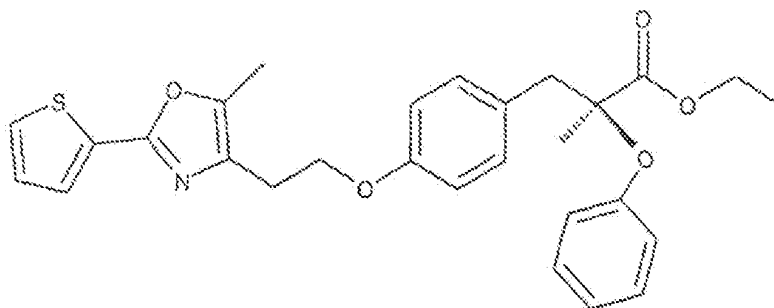
Exemplo 6

Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-2-fenoxipropiônico.



Fizeram-se reagir éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico e éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, como descrito no Exemplo 1, Passo D, para proporcionar éster etílico do ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-

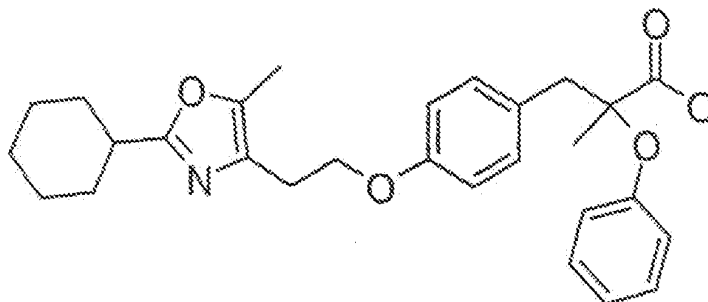
metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo, na forma de um óleo incolor (48%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 492 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 490 (M-H) $^+$.



O composto do título foi então preparado utilizando o procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para proporcionar um sólido branco (78%). RMN de ^1H (300 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,70 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,23 (t, 2H, $J = 7,4$), 7,15 (dd, 1H, $J = 3,5, 5,1$), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,93 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,8$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,79 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,15 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,03 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 464 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 462 (M-H) $^+$.

Exemplo 7

Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-ciclo-hexil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-fenoxipropiônico.



O composto do título, apresentado acima, foi sintetizado como se segue:

Passo A

Éster 4-benzílico do ácido 2-(ciclo-hexanocar-bonil-amino)-succínico.

Foram combinados L-aspartato de benzilo (25,0 g, 0,109 mol), água DI (325 mL), acetona (25 mL), e Na₂CO₃ (41,1 g, 0,384 mol) e arrefecidos até 8 °C. Foi-lhes adicionado cloreto de ciclo-hexanocarbonilo (16 mL, 0,120 mol) gota a gota por via de um funil de descarga ao longo de 10 min. A mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante pelo menos 90 min. Foi adicionado HCl concentrado (50 mL) à suspensão espessa até que o pH fosse $\leq 4,0$ (papel de pH). A mistura foi agitada durante 45 min. adicionais, e depois filtrada. O sólido foi enxaguado com água DI (2 x 25 mL) e secado sob vácuo a 30 °C de um dia para o outro para proporcionar 34,3 g de amida em bruto. Não foi necessária purificação adicional.

Passo B

Éster benzílico do ácido 3-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-4-oxo-pentanóico.

Num balão de 2 L foram combinados éster 4-benzílico do ácido 2-(ciclo-hexanocarbonil-amino)-succínico (34,2 g, 0,102 mol), piridina (155 mL) e anidrido acético (127 mL). A mistura reaccional foi aquecida até 90 °C durante 2 h e então arrefecida até à temperatura ambiente. Foi adicionada água DI (950 mL) lentamente e a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente antes de se adicionar HCl concentrado (50 mL) à suspensão espessa até que o pH fosse $\leq 4,0$ (papel de pH). Após agitação durante 45 min, o sólido foi filtrado, enxaguado com água DI (2 x 50 mL) e depois secado sob vácuo a 40 °C de um dia para o outro para se obterem 26,0 g de cetona em bruto. Não foi necessária purificação adicional.

Passo C

Éster benzílico do ácido (2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-acético.

Foi adicionado gota a gota oxicloreto fosforoso (22 mL, 0,235 mol, 3,0 eq.) a uma solução de éster benzílico do ácido 3-(ciclo-hexano-carbonil-amino)-4-oxo-pentanóico (26,0 g, 0,078 mol) em DMF (330 mL). A mistura foi

aquecida até 90 °C durante 30 min, e depois foi arrefecida até à temperatura ambiente antes da diluição pela adição lenta de água DI (600 mL, Cuidado, exotérmica). A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e extraída com MTBE (3 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água DI, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL), secadas sobre MgSO_4 e concentradas para se obterem 21,1 g na forma de um óleo castanho. Não foi necessária purificação adicional.

Passo D

Ácido (2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-acético.

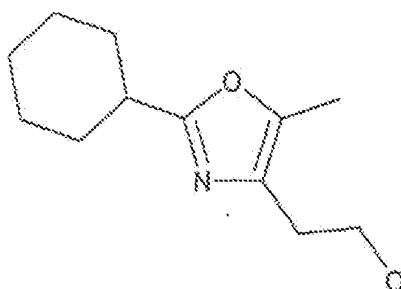
Foram agitados éster benzílico do ácido (2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-acético (23,8 g, 0,076 mol), etanol 2B-3 (120 mL), água DI (95 mL) e KOH (10,0 g, 0,152 mol, 2 eq.) à temperatura ambiente durante 60 min ou até que a HPLC indicasse o desaparecimento do éster benzílico. A mistura reaccional foi concentrada e então foi adicionado HCl concentrado ao resíduo oleoso até o pH = 1 (papel de pH). A mistura reaccional foi separada com MTBE (100 mL) e então a fase orgânica foi lavada com água DI, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 120 mL), secada sobre MgSO_4 e concentrada para se obter um semi-sólido castanho.

O semi-sólido castanho foi dissolvido em Na_2CO_3 a

5% (100 mL) e lavado com MTBE (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram extraídas novamente com Na_2CO_3 a 5% (1 x 50 mL). As fases aquosas combinadas foram acidificadas até $\text{pH} = 1$ com HCl concentrado e extraídas com MTBE (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secadas sobre MgSO_4 e concentradas para se obterem 9,5 g de ácido. A RMN de ^1H indicou < 1% de álcool benzílico.

Passo E

2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol.

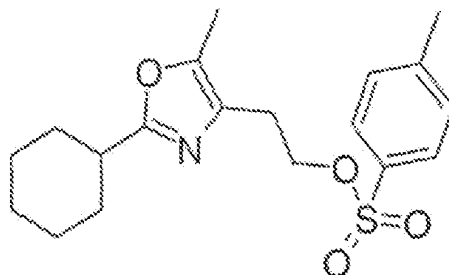


Foi adicionado gota a gota complexo $\text{BH}_3\text{-THF}$ (96 mL, 0,096 mol, 2,3 eq.), por via de um funil de descarga, a uma solução de ácido (2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-acético (9,4 g, 0,041 mol) em THF (45 mL) ao longo de 50 min. A mistura reaccional foi agitada durante 3 h, e então a reacção foi parada com MeOH (30 mL). Após aquecimento a 60 °C durante 2 h, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL). A fase orgânica foi lavada com NaOH a 1 N e com uma solução aquosa saturada

de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secada sobre MgSO_4 e concentrada para se obterem 7,80 g de um óleo amarelo. A RMN de ^1H era consistente com o produto desejado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58 (tt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, $J = 12,8, 3,6$ Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, $J = 12,0, 3,2$ Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); MS (EI^+) 210,1 (M+H), 232,1 (M+H+Na).

Passo F

Éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

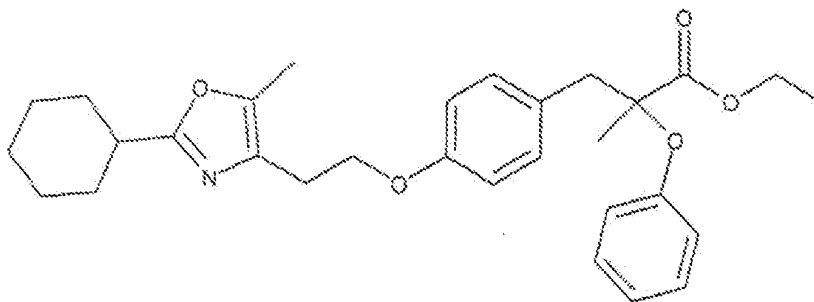


Uma solução de 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol (8,7 g, 41,6 mmol) em CH_2Cl_2 (120 mL) à temperatura ambiente foi tratada com piridina (12 mL, 150 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1,6 g, 13,1 mmol), e anidrido de tosilo (25,3 g, 77,5 mmol). Após 18 h, a mistura reaccional foi separada com agitação vigorosa entre CH_2Cl_2 e HCl a 1 N. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e então as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas (MgSO_4),

filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage (40 L, EtOAc/hexanos a 25%) para proporcionar o produto (9,8 g, 65%): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,56 (tt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, $J = 12,8, 3,6$ Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, $J = 12,0, 3,2$ Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); MS (EI^+) 364,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Passo G

Éster etílico do ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-ciclo-hexil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-fenoxipropiônico.



Combinaram-se éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (300 mg, 1,0 mmol), éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (386 mg, 1,06 mmol) e Cs_2CO_3 (423 mg, 1,3 mmol) em DMF anidra (7 mL) e agitaram-se durante 16 h a 55 °C sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi então arrefecida, diluída com acetato de etilo (50 mL), e lavada

com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* até um óleo amarelo viscoso. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (100 g de sílica, 60 fracções de 15 mL, gradiente de eluição 0-20% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o composto éster etílico na forma de um óleo incolor (177 mg, 28%).

Passo H

Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-ciclo-hexil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-fenoxipropiônico.

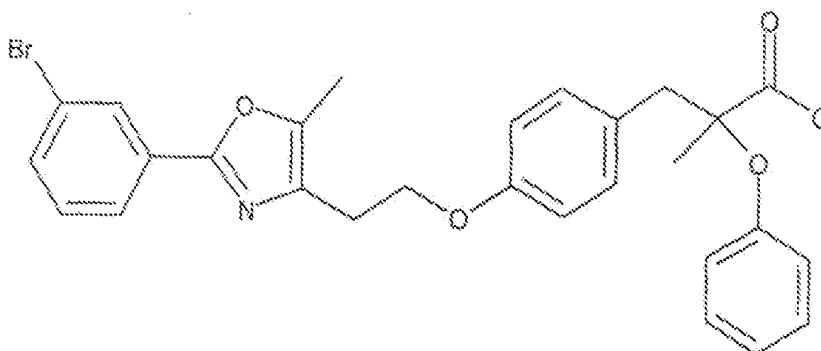
O composto do título foi produzido como se segue.

Tratou-se éster etílico do ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-ciclo-hexil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-fenoxipropiônico (175 mg, 3,6 mmol) em MeOH (7 mL) com NaOH a 2 N (7 mL) e aqueceu-se até 55 °C. Após 18 h, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e então acidificada com HCl a 5 N até um pH de 1. A solução foi extraída com EtOAc e depois as fases orgânicas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas até uma espuma branca (157 mg, 88%): RMN de ¹H (300 MHz, D₆-DMSO): δ 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,91 (dd, *J* = 7,3, 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m,

2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (m, 2H). MS $[EI^+]$ 464 (M+H)⁺, $[EI^-]$ 462 (M-H)⁺. HPLC: T = 2,98 min, pureza 94%.

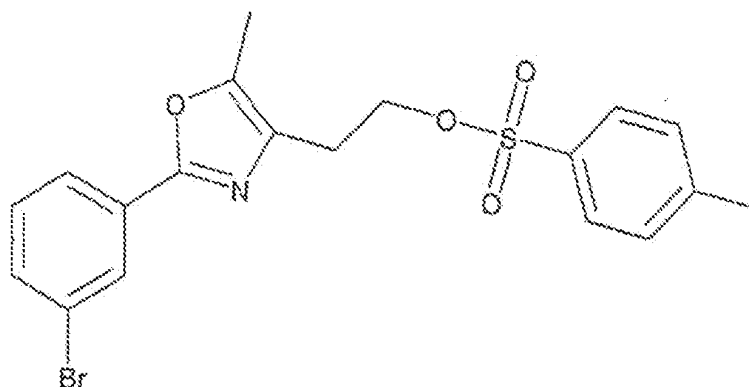
Exemplo 8

Ácido 3-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico.



Passo A

Éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

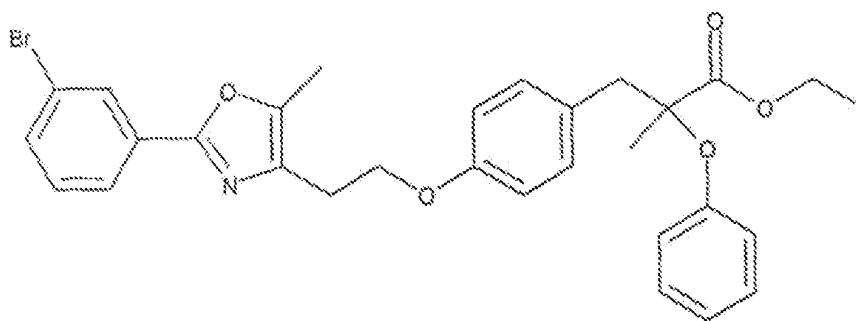


A uma solução de 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (3,27 g, 11,6 mmol) em CH₂Cl₂ (46 mL) à tem-

peratura ambiente sob N_2 foi adicionada piridina (3,28 mL) e DMAP (0,43 g, 3,48 mmol) seguida da adição em porções de anidrido de tosilo (4,54 g, 13,9 mmol). A reacção foi exotérmica até 32 °C e foi agitada durante 2 h antes de lhe ser adicionado HCl a 1 N (50 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 15 min, e então a fase orgânica foi secada ($MgSO_4$) e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (40 mL de SiO_2 , EtOAc/hexanos a 50%) para proporcionar éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico do ácido tolueno-4-sulfónico (4,58 g, 91%) na forma de um pó branco: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (EI) 437,0 ($M+H$) $^+$.

Passo B

Éster etílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico.



Este composto foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Passo D, utilizando éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (551,5 mg, 1,84 mmol) e éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico do ácido tolueno-4-sulfónico (1,04 g, 2,39 mmol): Rf = 0,54 em EtOAc:hexanos a 1:4; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) = 564,2 (M+H) $^+$.

Passo C

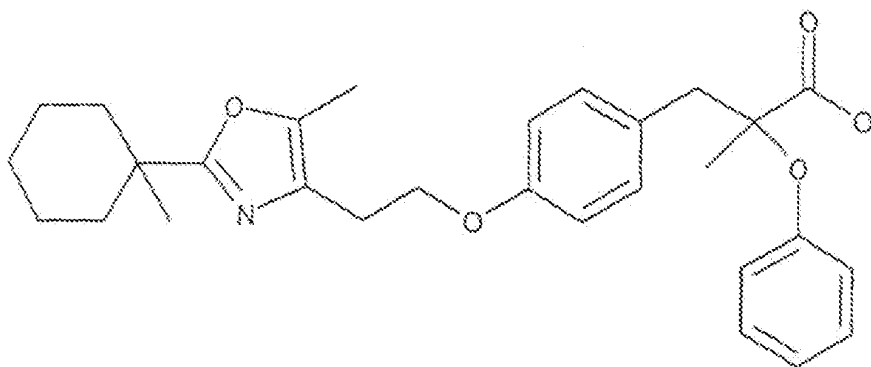
Ácido 3-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico.

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Passo E, utilizando éster etílico do ácido 3-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico (52 mg, 0,092 mmol): RMN de ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,11

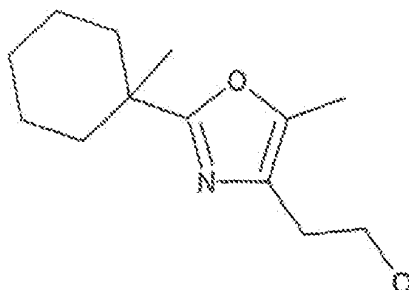
(d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (EI) 536,1 (M+H)⁺, 535,1 (M-H)⁻.

Exemplo 9

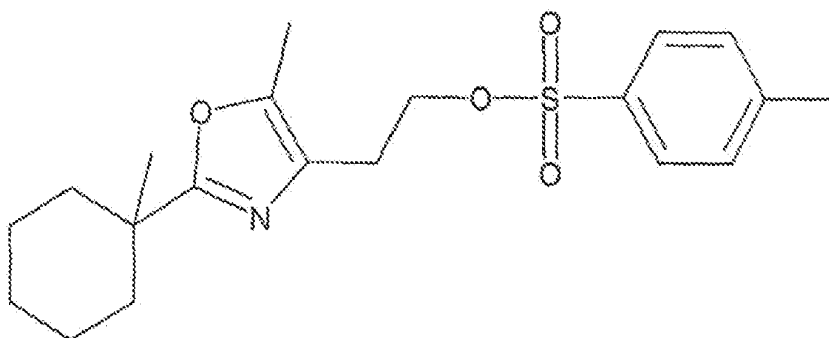
Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-fenoxipropiônico.



Nesta síntese, foram formados sequencialmente os seguintes intermediários químicos e o composto do título pelo procedimento do Exemplo 7 utilizando 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]etanol, apresentado abaixo.

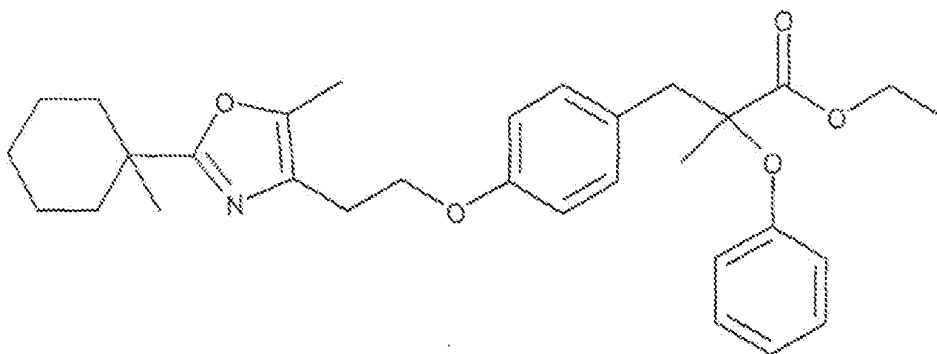


Éster 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, apresentado abaixo:



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,61-2,02 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 8H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) 378,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Éster etílico do ácido 2-metil-3-(4-{2-(5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo:

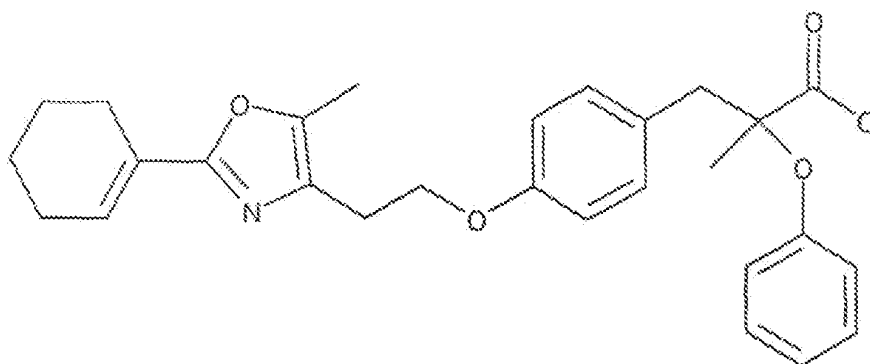


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 4H), 4,20 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (largo m, 2H), 1,56-1,24 (m. largo m, 14H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) 506,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 528,3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

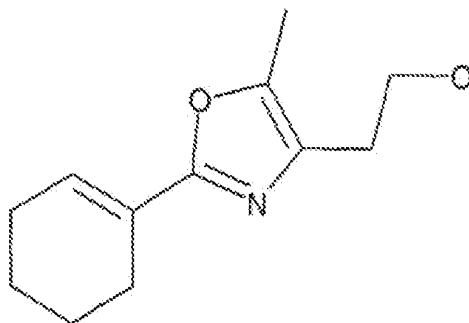
O composto do título, ácido 2-metil-3-(4-{2-(5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)-2-fenoxipropiônico: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,16 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,48-1,27 (m, 11H), 1,16 (s, 3H); MS (EI) 478,3 $(\text{M}+\text{H})^+$, 476,3 $(\text{M}-\text{H})^-$.

Exemplo 10

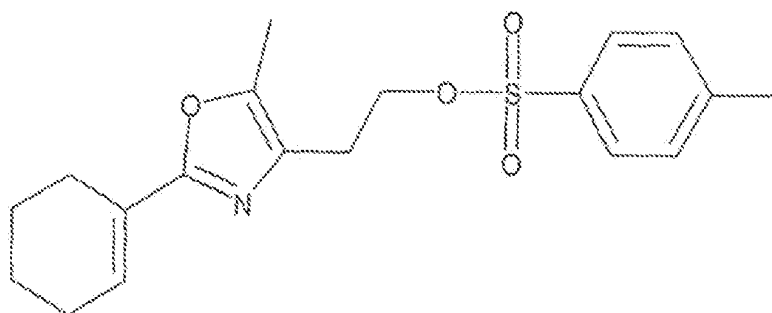
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hex-1-enil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico.



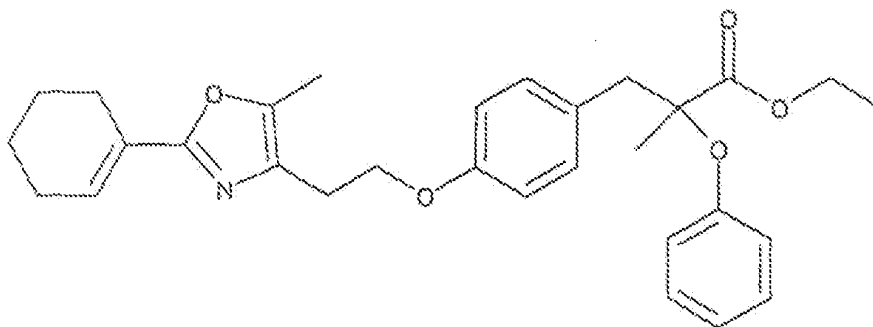
Nesta síntese, foram sequencialmente preparados os seguintes intermediários químicos e o composto do título pelo procedimento do Exemplo 7 utilizando 2-(2-ciclo-hex-1-enil-5-metil-oxazol-4-il)etanol, apresentado abaixo.



Éster 2-(2-ciclo-hex-1-enil-5-metiloxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, apresentado abaixo:
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,23 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,42-2,20 (m, 8H), 1,72-1,63 (m, 6H); MS (EI) 362,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hex-1-enil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico, apresentado abaixo:

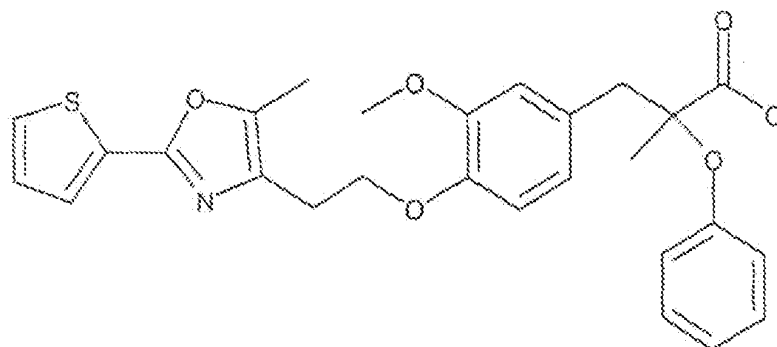


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (EI) 490,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 512,3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

O composto do título, ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hex-1-enil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,16 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,32 (bs, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,27 (s, 3H); MS (EI) 462,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 460,3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Exemplo 11

Ácido 3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-il)etoxi]fenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico.



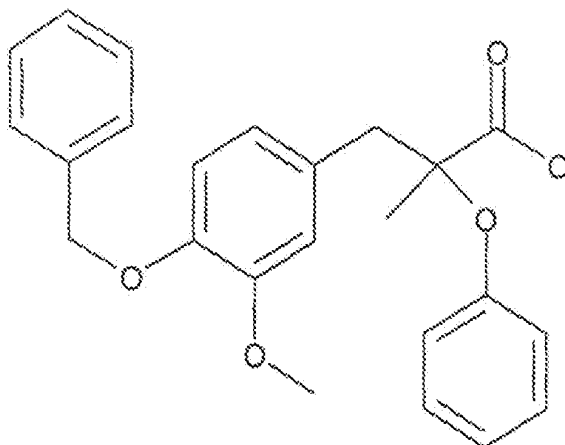
Passo A

Ácido 3-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-metil-2-fenoxipropiônico.

Uma solução sob agitação de LDA em ciclo-hexano (1,5 M) foi arrefecida até -20 °C, à qual foi lentamente adicionada uma solução de ácido 2-fenoxipropiônico (10 g, 60,2 mmol) em THF (80,3 mL), mantendo a temperatura abaixo de -10 °C. A solução de dianião resultante foi agitada durante 15 min, e depois foi-lhe adicionada uma solução de 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído (14,58 g, 60,2 mmol) em THF (80,3 mL) ao longo de 1 h, mantendo a temperatura abaixo de -10 °C. Quinze minutos após o fim da adição do aldeído, a mistura reaccional foi vertida para água gelada (200 mL), e extraída utilizando Et₂O:hexano a 1:2 (500 mL). A fase aquosa foi isolada, extraída de novo com Et₂O:hexano a 1:2 (240 mL), depois acidificada com HCl concentrado até o pH = 3. O produto ácido foi extraído para EtOAc (2 x 165 mL), o qual foi secado sobre Na₂SO₄ e concentrado até uma pasta laranja (16,5 g em bruto, 67%): MS (EI) 426,2 (M+NH₄)⁺, 407,2 (M-H)⁻.

Passo B

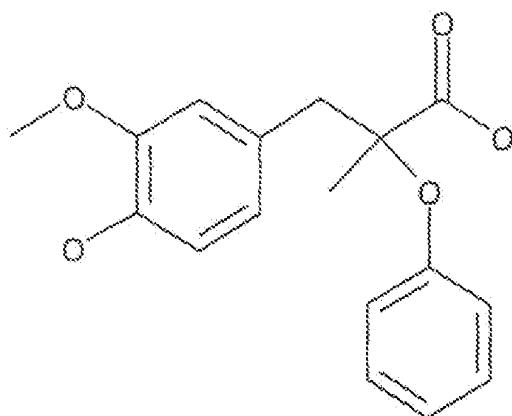
Ácido 3-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico.



Uma solução sob agitação de Et_3SiH (8,67 mL, 54,3 mmol) em CH_2Cl_2 (45 mL) foi tratada com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,8 mL, 54,3 mmol). Foi-lhe então adicionado gota a gota ácido 3-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-hidroxi-2-metil-2-fenoxipropiônico (7,39 g, 18,1 mmol) em CH_2Cl_2 (90,5 mL) através de um funil de descarga, mantendo a temperatura abaixo de -7°C . Após a adição estar completada, a mistura reaccional foi agitada durante 1,5 h a -10°C , depois a reacção foi parada com NaOH a 1 M (18,1 mL) e a mistura foi diluída com H_2O (12 mL). Foi utilizado HCl a 1 N para ajustar o pH a 4, seguindo-se a separação das fases. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas primeiro com HCl a 1 N (15 mL), depois com H_2O (15 mL), seguindo-se a secagem sobre Na_2SO_4 e a concentração até um sólido gomoso de cor laranja (6,86 g, 97%): MS (EI) 410,2 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, 391,3 ($\text{M} - \text{H}$)⁻.

Passo C

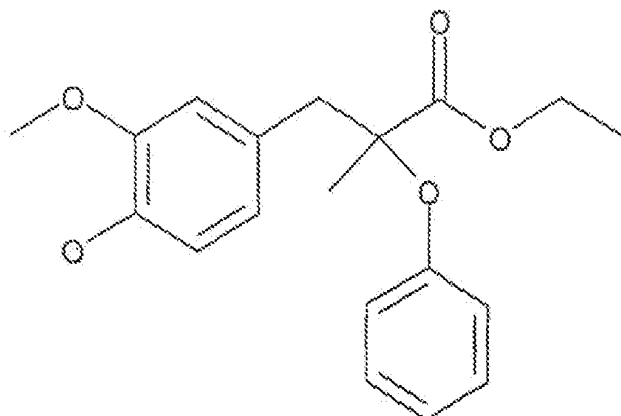
Ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico.



Uma solução de ácido 3-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (6,86 g, 17,5 mmol) em EtOH (175 mL) foi adicionada a Pd/C a 5% (186 mg, 10% em peso). A mistura foi purgada primeiro com azoto, depois com H₂, o qual foi então aplicado a 45 p.s.i. durante 2 h. O Pd/C foi subsequentemente retirado por filtração através de celite, e o filtrado foi concentrado até um óleo em bruto (5,42 g, em excesso em relação ao valor teórico). MS (EI) 301,2 (M-H)⁻.

Passo D

Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico.



Uma solução de ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (4,56 g, 15,08 mmol) em EtOH (150 mL) foi tratada com SOCl_2 e aquecida a 75 °C durante 14 h, depois arrefecida até à temperatura ambiente e separada entre EtOAc (300 mL) e H_2O (400 mL). A fase aquosa foi removida e extraída novamente com EtOAc (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com Na_2CO_3 a 10%, e foram isoladas e novamente extraídas com EtOAc (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas, e purificadas por cromatografia em coluna (200 g de SiO_2 , EtOAc:hexanos a 1:4) para proporcionar um óleo incolor, que desenvolveu uma cor verde ao longo de um período de 24 horas. O material foi recolhido em EtOAc e filtrado através de celite, depois foi concentrado para render um óleo incolor (1,99 g, 40 %): $R_f = 0,40$ em EtOAc:hexanos a 1:4; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66-7,55 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,22 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,30 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Passo E

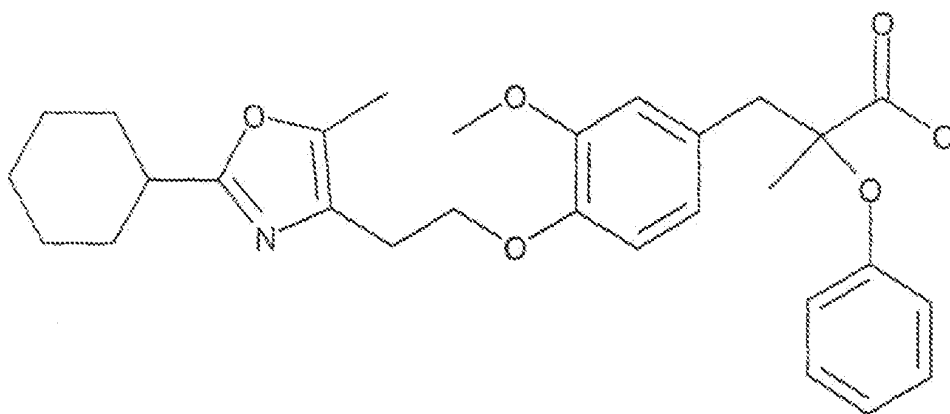
Ácido 3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)etoxi]fenil-2-metil-2-fenoxipropiónico.

O composto do título foi preparado a partir de tosilato de 2-(5-metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-il)etilo e de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metil-

2-fenoxipropiônico de acordo com o procedimento paralelo de síntese (A). MS (EI) 494,4 (M+H)⁺.

Exemplo 12

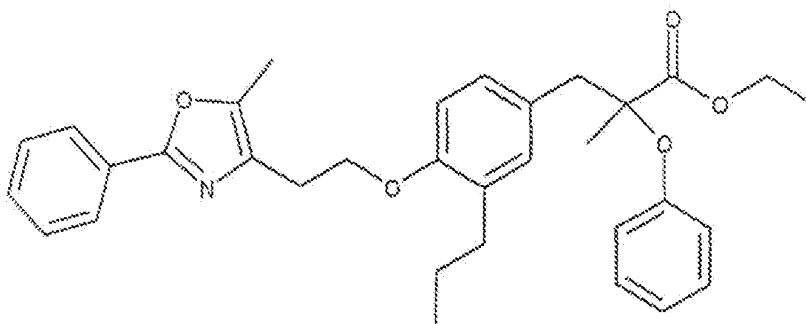
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metiloxazol-4-il)-etoxi]-3-metoxifenil}-2-metil-2-fenoxipropiônico.



O composto do título foi preparado pelo Procedimento Padrão (A), utilizando tosilato de 2-(2-ciclo-hexil-5-metiloxazol-4-il)etilo. MS (EI) 494,0 (M+H)⁺.

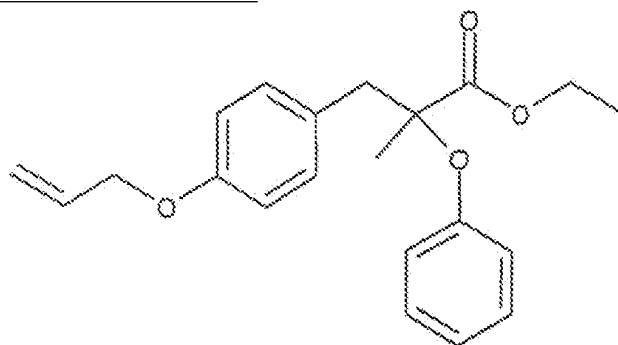
Exemplo 13

Éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido 3-(4-aliloxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico.

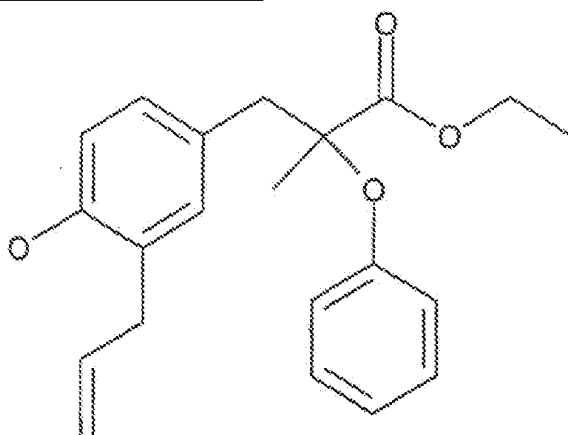


Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (500 mg, 1,67 mmol) em metiletilcetona (6 mL) foi tratada com brometo de alilo (232 mg, 1,92 mmol, 0,17 mL) e carbonato de potássio (311 mg, 2,25 mmol) e depois aquecida até refluxo. Após 18 h, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e então separada entre EtOAc e água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e depois as fases orgânicas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (100 mL de SiO_2 , hexanos até EtOAc/hexanos a 10%) para proporcionar o produto desejado (478 mg, 84%) na forma de um óleo incolor e límpido: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,05 (ddd, J = 17,2, 10,6, 5,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27 (A de

AB, $J = 14$ Hz, 1H), 3,11 (B de AB, $J = 14$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Passo B

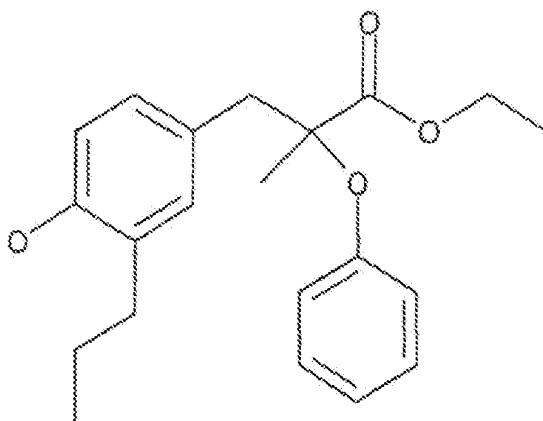
Éster etílico do ácido 3-(3-alil-4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-ali-loxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (475 mg, 1,39 mmol) em dimetilanilina (1,5 mL) foi aquecida até refluxo durante 18 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi separada entre EtOAc e H₂SO₄ a 1 N. A fase orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (100 mL de SiO₂, hexanos até EtOAc/hexanos a 30%) para proporcionar o produto desejado (343 mg, 72%) na forma de um óleo amarelo pálido: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,02-6,96 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,16-5,09 (m, 2H), 4,21 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,25 (A de AB, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,10 (B de AB, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Passo C

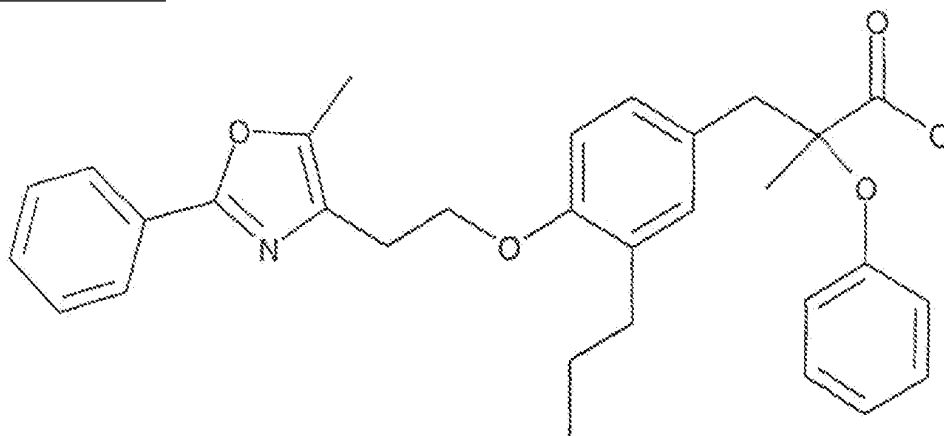
Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxil-3-propil-fenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico.



Uma solução de éster etílico do ácido 3-(3-alil-4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (330 mg, 0,97 mmol) em EtOH absoluto (5 mL) foi tratada com Pd/C a 5% e então a mistura foi evacuada três vezes com N₂. A mistura reaccional foi hidrogenada a 1 atm com um balão cheio com H₂ durante 24 h antes da filtração da mistura sobre celite e enxaguamento com EtOH. O produto foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,99-6,95 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (A de AB, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,08 (B de AB, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,62 (sexteto, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Passo D

Éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-3-propilfenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico (266 mg, 1,0 mmol) em DMF (10 mL) foi tratada com carbonato de cézio (407 mg, 1,25 mmol) e éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico e depois aquecida a 55 °C durante 18 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi separada entre EtOAc e água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e depois as fases orgânicas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (100 mL de SiO₂, hexanos até EtOAc/hexanos a 30%) para proporcionar o produto desejado (315 mg, 60%) na forma de um óleo incolor límpido: MS (EI) 528,3 (M+H)⁺.

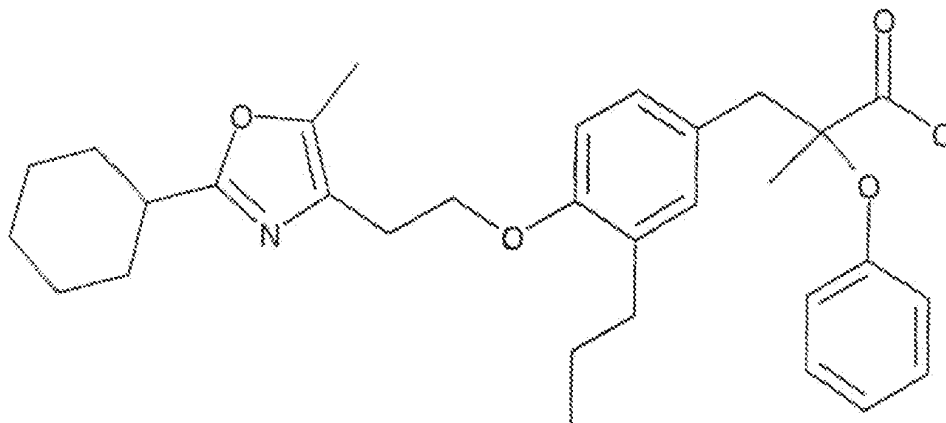
Passo E

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-fenoxi-propiónico.

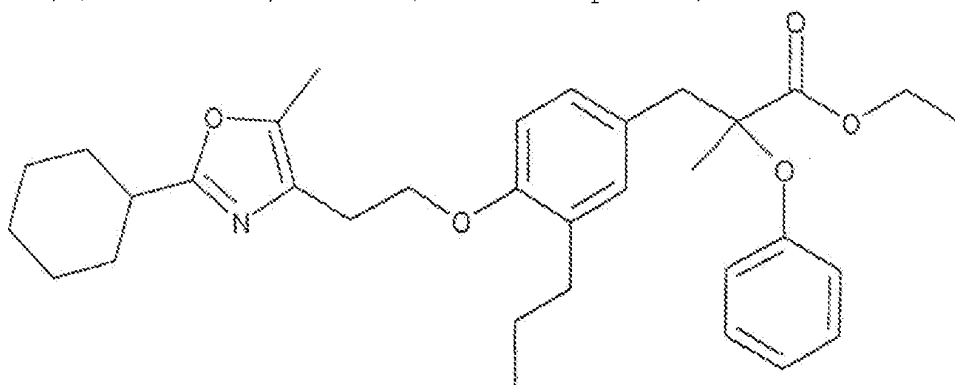
Uma solução de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico em EtOH (1,5 mL) foi tratada com NaOH a 5 N (140 μ L) e então aquecida até 65 °C. Após 18 h, a mistura foi acidificada até pH = 1 com HCl a 5 N. A mistura foi extraída com EtOAc e então as fases orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para renderem o produto do título. MS (EI) 500,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; LC RT = 3,22 min (>99% puro).

Exemplo 14

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.

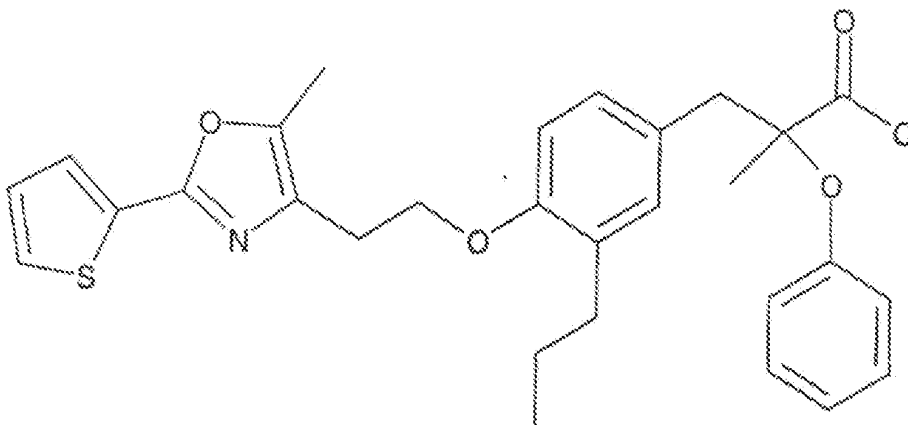


O composto do título, e o seu correspondente éster: MS (EI) 534,3 (M+H)⁺ apresentado abaixo, foram sintetizados de acordo com o procedimento do Exemplo 13, Passos D e E, respectivamente a partir de éster 2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, e depois purificados por LC/MS: MS (EI) 506,2 (M+H)⁺; LC RT = 3,11 min (> 85% de pureza).



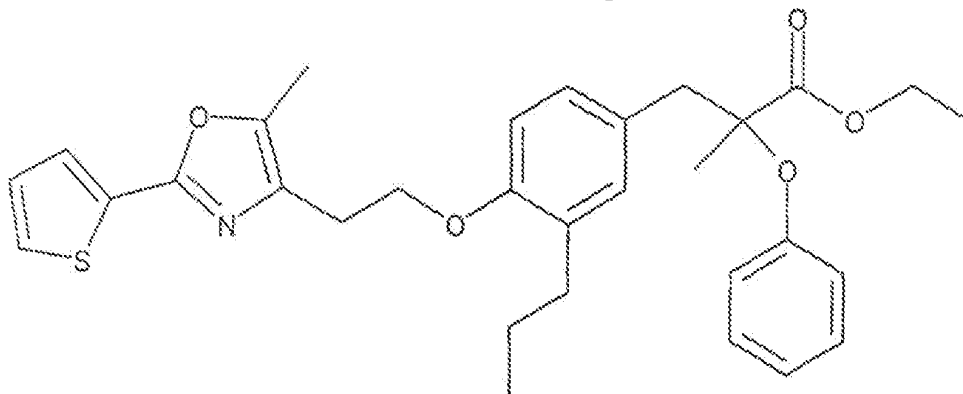
Exemplo 15

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



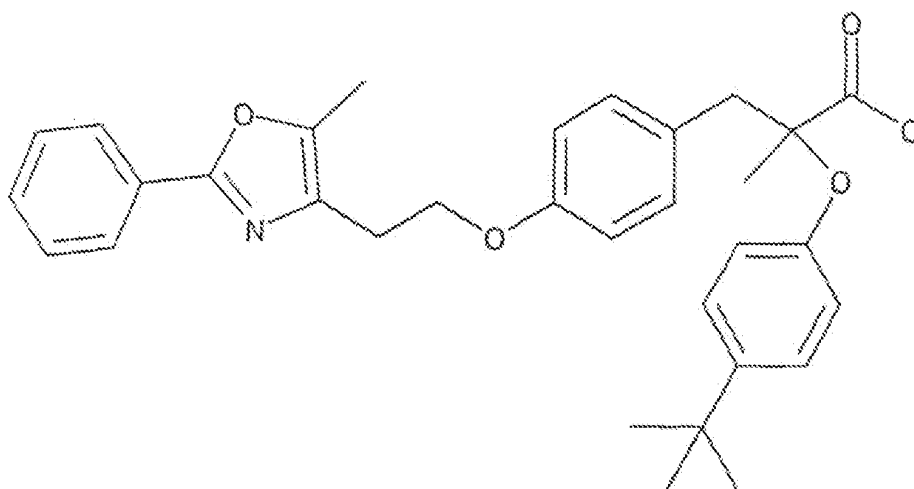
O composto do título, e o seu correspondente éster: MS (EI) 534,2 (M+H)⁺ apresentado abaixo, foram

sintetizados de acordo com o procedimento do Exemplo 13, Passos D e E, respectivamente a partir de éster 2-(5-metil-2-tiofen-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico, e depois purificados por LC/MS: MS(EI) 506,1 (M+H)⁺; LC RT = 3,12 min (> 99% de pureza).



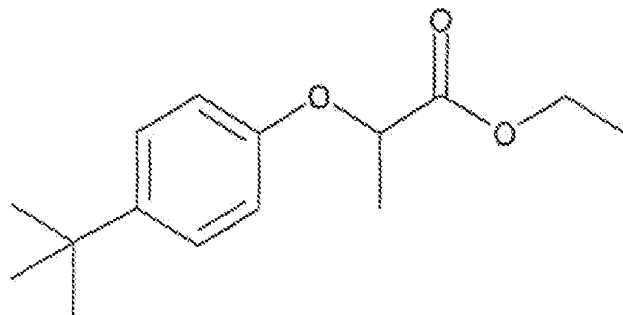
Exemplo 16

Ácido 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-eto-xi]-fenil}-2-metil-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico.



Passo A

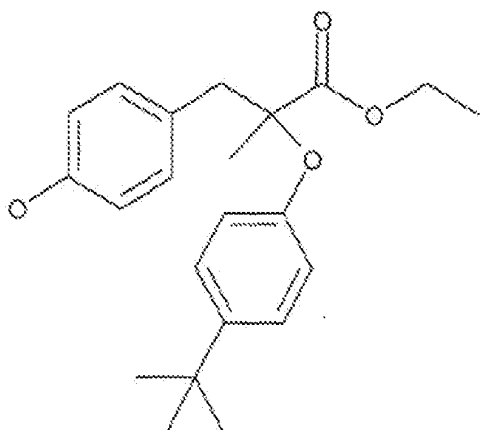
Éster etílico do ácido 2-(4-terc-butil-fenoxi)-propiónico.



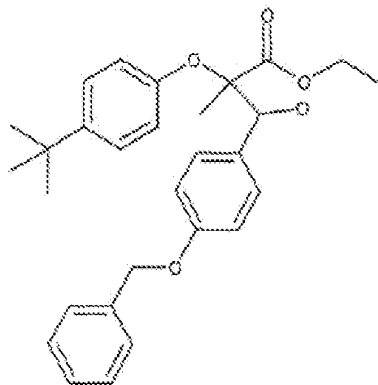
Adicionou-se gota a gota 4-*t*-butilfenol (7,52 g, 50 mmol) em DMF anidra (40 mL) a NaH (2,2 g, 55 mmol, a 60% p/p em óleo mineral) a 0 °C sob uma atmosfera de azoto. Após cinco min., foi adicionado 2-bromopropionato de etilo (6,49 mL, 50 mmol, $d = 1,394$) rapidamente gota a gota e a mistura resultante foi deixada sob agitação durante 18 h, aquecendo gradualmente até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (300 mL) e foi extraída duas vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para produzir um óleo incolor (12,5 g, 100%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d, 2H, $J = 5,5$), 6,80 (d, 2H, $J = 5,5$), 4,70 (q, 1H, $J = 6,6$), 4,22 (q, 2H, $J = 7,1$), 1,59 (d, 3H, $J = 6,6$), 1,28 (s, 9H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$). MS $[\text{EI}^+]$ 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 268 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Passo B

Éster etílico do ácido 2-(4-*terc*-butil-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico.



Uma solução de LDA (12,7 mL, 19,1 mmol, em ciclo-hexano a 1,5 M) foi arrefecida até -78°C num banho de gelo seco/acetona e então foi adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 2-(4-*terc*-butil-fenoxi)-propiónico em THF anidro (20 mL) também arrefecida a -78°C sob uma atmosfera de azoto. Após cinco min., foi adicionado 4-benziloxibenzaldeído (3,69 g, 17,4 mmol) numa porção. Após agitação durante 10 min., a reacção foi parada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL) e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura bifásica foi diluída com éter (100 mL) e separada, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (600 g de sílica, 25 fracções de 200 mL, eluição em gradiente de 0-20% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar um óleo incolor (3,46 g, 58%) na forma de uma mistura de diastereómeros não separáveis de éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(4-*terc*-butil-fenoxi)-3-hidroxi-2-metilpropiónico que foi utilizada sem caracterização ou purificação adicional.



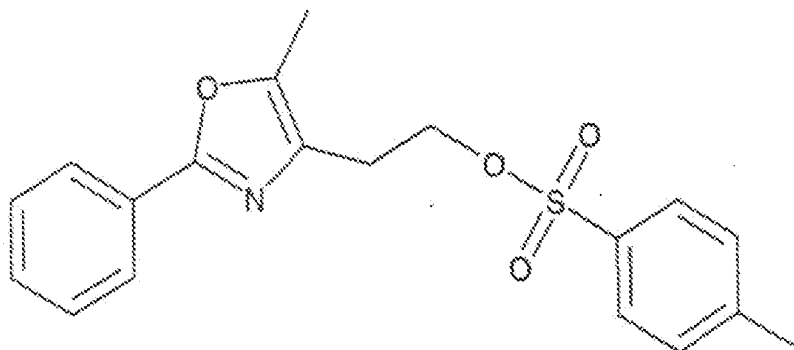
Arrefeceu-se até 0 °C éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(4-*terc*-butil-fenoxi)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (3,46 g, 7,5 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (50 mL) e tratou-se com piridina (6,0 mL, 75 mmol, d = 0,978). Foi-lhe adicionado gota a gota anidrido trifluoroacético (2,11 mL, 15 mmol, d = 1,487) e a mistura foi agitada durante 1 h, aquecendo gradualmente até à temperatura ambiente. A solução foi lavada duas vezes com HCl a 1 N e a fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(4-*terc*-butil-fenoxi)-3-trifluoroacetoxi-2-metilpropiónico que foi utilizado sem caracterização.

O material foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL) e tratado com paládio em carbono a 10% (1,5 g), e foi agitado sob uma atmosfera de hidrogénio durante 48 h. A suspensão foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* até se obter um óleo dourado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (200 g de

sílica, 30 fracções de 20 mL, acetato de etilo em CHCl_3 a 2%) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor (1,06 g, em dois passos 40%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$), 4,19 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,24 (d, 1H, $J = 12,3$), 3,11 (d, 1H, $J = 12,3$), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,1$). MS $[\text{EI}^+]$ 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 355 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

Passo C

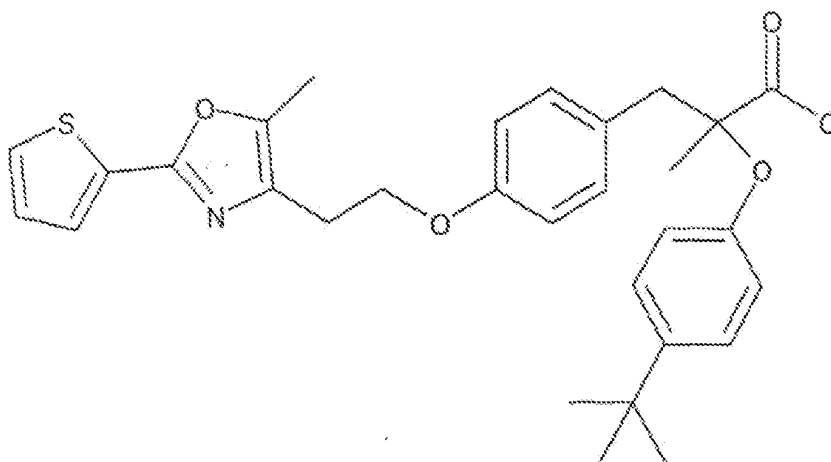
Ácido 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-eto-
xi]-fenil}-2-metil-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão (A) representativo a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico e de éster 2-(5-metil-2-fenil)-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico para produzir um sólido branco (17%). MS $[\text{EI}^+]$ 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 512 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

Exemplo 17

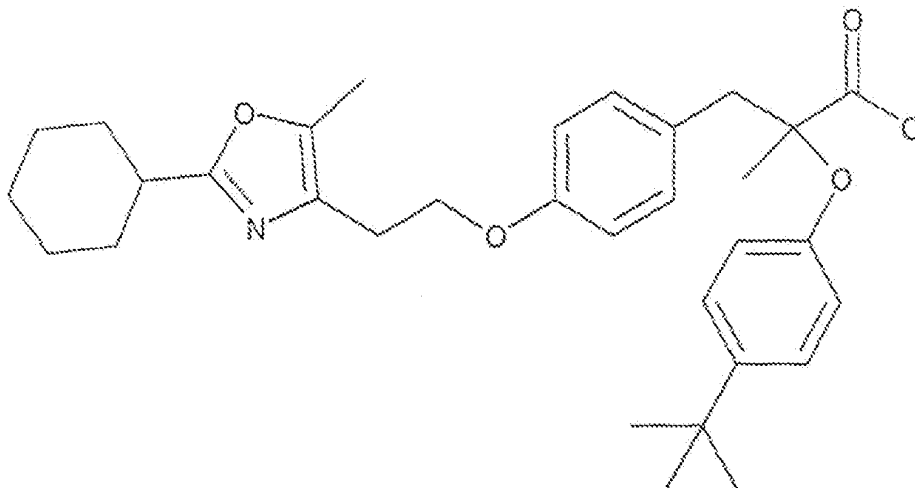
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)etoxi]-fenil}-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 16, Passo C, utilizando éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico e éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico para produzir um sólido branco (19%). MS $[EI^+]$ 520 $(M+H)^+$, $[EI^-]$ 518 $(M-H)^+$.

Exemplo 18

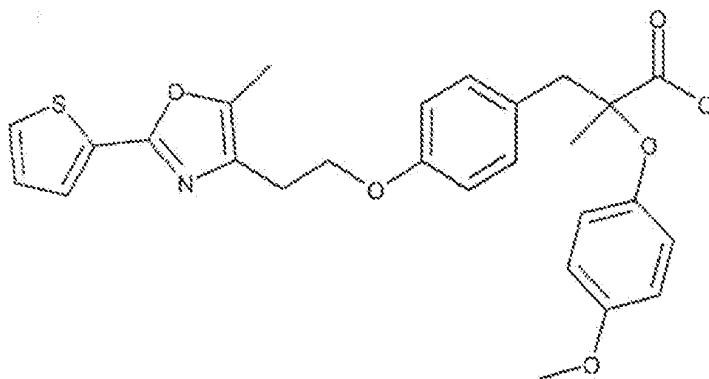
Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-ciclo-hexilil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-(4-terc-butilfenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 16, Passo C, utilizando éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-*terc*-butilfenoxi)-propiónico e éster 2-(5-metil-2-ciclo-hexilil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico para produzir um sólido branco (18%). MS $[EI^+]$ 520 $(M+H)^+$, $[EI^-]$ 518 $(M-H)^+$.

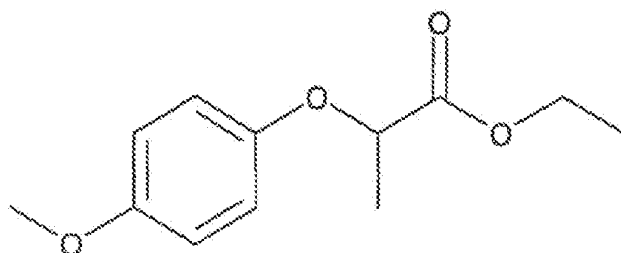
Exemplo 19

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido 2-(4-metoxifenoxi)-propiônico.



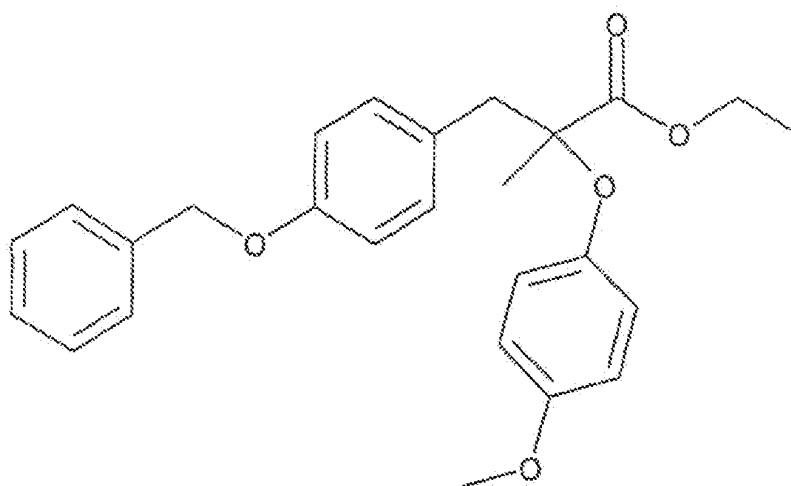
Combinaram-se 4-metoxifenol (3,29 g, 26,5 mmol), K_2CO_3 (7,32 g, 53 mmol), e 2-bromopropionato de etilo (4,8 g, 26,5 mmol) em DMF anidra (50 mL) e agitaram-se a 90 °C sob uma atmosfera de azoto. Após 16 h., removeu-se a DMF *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (100 mL) e lavado duas vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para produzir um óleo dourado (4,8 g, 81%). RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (d, 2H, $J = 7,9$), 6,73 (d, 2H, $J = 7,9$), 4,58 (q, 1H, $J = 6,1$), 4,14 (q, 2H, $J = 7,2$),

3,69 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, $J = 6,1$), 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$).

MS $[EI^+]$ 225 (M+H) $^+$, $[EI^-]$ 223 (M-H) $^+$.

Passo B

Éster etílico do ácido 2-(4-metoxifenoxi)-3-(4-benziloxifenil)-2-metilpropiónico.



Uma solução de éster etílico do ácido 2-(4-metoxifenoxi)-propiónico em THF anidro (20 mL) foi arrefecida até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob azoto e então tratada com a adição gota a gota de LDA (13,4 mL, 20 mmol, a 1,5 M em ciclo-hexano) a uma taxa suficientemente lenta para manter a temperatura abaixo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 30 min., foi-lhe adicionado gota a gota lentamente e da forma previamente descrita, 4-benziloxibenzaldeído (3,88 g, 18,3 mmol) em THF anidro. Após agitação durante 30 min., a reacção foi parada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. A mistura bifásica foi

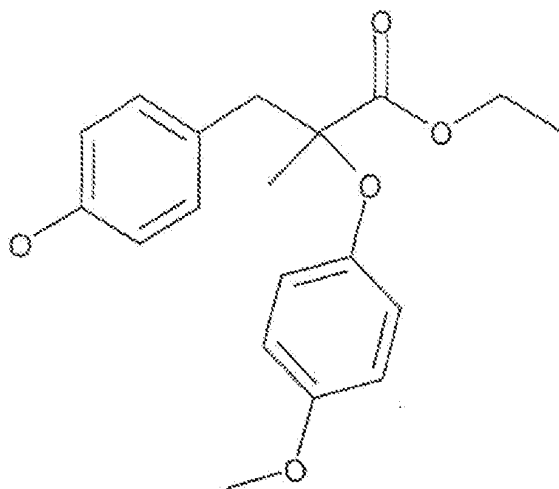
diluída com éter (100 mL) e separada, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (500 g de sílica, 40 fracções de 125 mL, eluição em gradiente de 0-20% de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar um óleo incolor (3,97 g, 50%) na forma de uma mistura de diastereómeros não separáveis de éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2-metilpropiónico que foi utilizado sem caracterização ou purificação adicional. $R_f = 0,28$ em hexanos:acetato de etilo a 4:1.

Arrefeceu-se até 0 °C éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (2,15 g, 4,9 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (30 mL) e tratou-se com $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,91 mL, 7,4 mmol, $d = 1,154$) e com trietilsilano (1,18 mL, 7,4 mmol, $d = 0,728$). A mistura foi agitada durante 2 h, aquecendo gradualmente até à temperatura ambiente. Foi-lhe adicionado Na_2CO_3 aquoso saturado (15 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente. A solução foi separada e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre Na_2SO_4 , e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropiónico na forma de um óleo incolor (428 mg, 21%). $R_f = 0,36$ em hexanos:acetato de etilo a 4:1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (t, 2H, $J = 7,1$), 7,35

(d, 2H, $J = 7,1$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,0$), 7,18 (d, 2H, 8,6), 6,91 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,79 (d, 2H, 8,6), 6,74 (d, 2H, $J = 6,6$), 5,05 (s, 2H), 4,21 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,75 (s, 3H), 3,23 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,10 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,31 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$). MS $[EI^+]$ 438 $(M+NH_4)^+$, $[EI^-]$ 419 $(M-H)^+$.

Passo C

Éster etílico do ácido 2-(4-metoxifenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico.



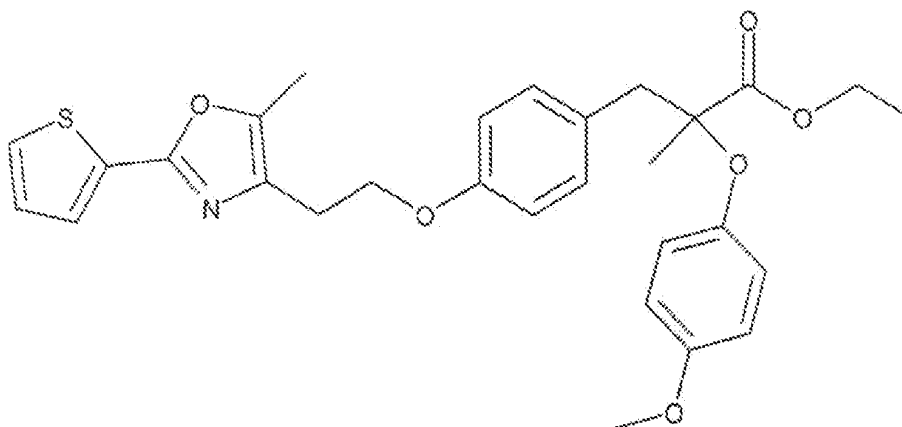
Dissolveu-se éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropiónico (428 mg, 1,0 mmol) em etanol (50 mL) e tratou-se com paládio em carbono a 5% (200 mg), e agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio durante 16 h. A suspensão foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* para proporcionar um óleo incolor (257 mg, 76%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,06

(d, 2H, $J = 8,6$), 6,73 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,72 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,69 (t, 1H, $J = 6,6$), 4,16 (q, 1H, $J = 7,4$), 3,68 (s, 3H), 3,14 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,01 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,23 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,4$). MS $[EI^+]$ 331 $(M+H)^+$, 348 $(M+NH_4)^+$, $[EI^-]$ 329 $(M-H)^+$.

Éster etílico do ácido 2-(4-metoxifenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico (515821) (aprox. 2,5 g) preparado da mesma maneira foi purificado por cromatografia quiral para proporcionar os enantiómeros individuais (Chiracel OD, 8 x 29 cm, IPA/heptano a 5%, 275 nm; isómero (S): 1,09 g, 97,4% ee, isómero (R): 1,01 g, >99% ee).

Passo D

Éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.



Preparado a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico e

de éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4sulfônico para produzir um óleo incolor (86%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,36 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,07 (dd, 1H, $J = 5,1, 3,5$), 6,81 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,71 (d, 2H, $J = 6,6$), 4,21 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,20 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,74 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,08 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,95 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$). MS $[\text{EI}^+]$ 522 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Passo E

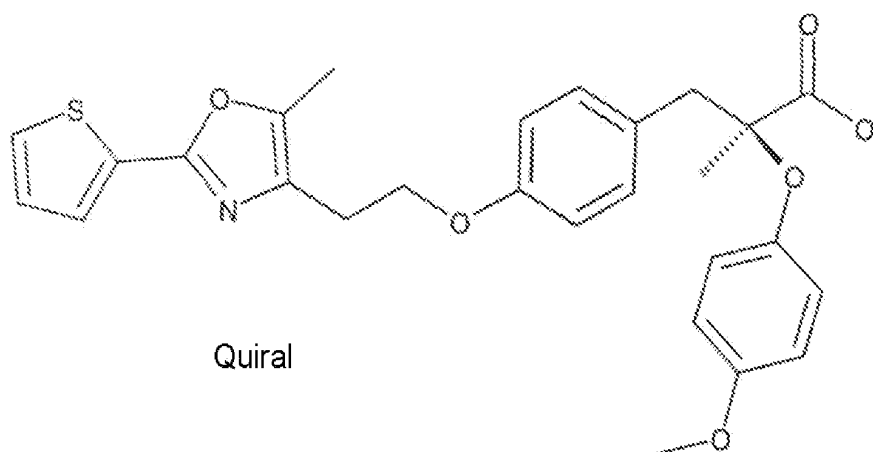
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.

O composto do título foi preparado a partir de éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico utilizando o procedimento de hidrólise do Exemplo 1, Passo E, para proporcionar um sólido branco (63%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,9$), 7,15 (dd, 1H, $J = 4,8, 3,9$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,76 (d, 2H, $J = 9,0$), 6,71 (d, 2H, $J = 9,0$), 4,12 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,65 (s, 3H), 3,07 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,06 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,86 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 494

$(M+H)^+$, $[EI^-]$ 492 $(M-H)$.

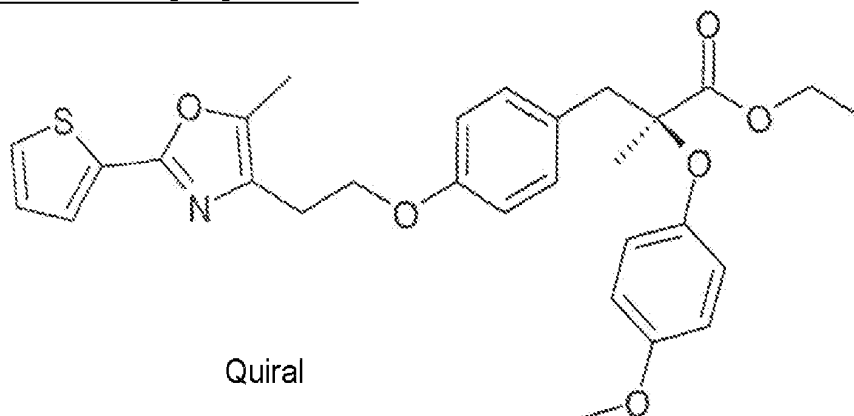
Exemplo 20

Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir de éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico e de éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico para produzir um óleo incolor (32%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,36 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,07 (dd, 1H, $J = 5,1, 3,5$), 6,81 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,71 (d, 2H, $J = 6,6$), 4,21 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,20 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,74 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,08 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,95 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$). MS $[\text{EI}^+]$ 522 (M+H) $^+$.

Passo B

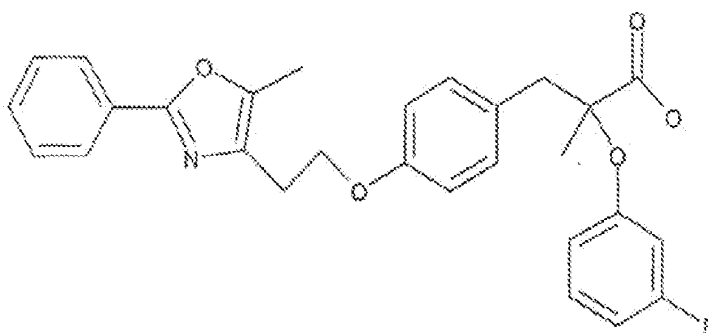
Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico.

O composto do título foi preparado a partir de éster etílico do ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-metoxifenoxi)-propiónico, de acordo com o procedimento do Exemplo 19, Passo E, para proporcionar um sólido branco pegajoso (83%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,9$), 7,15 (dd, 1H, $J = 4,8, 3,9$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,76 (d, 2H, $J = 9,0$), 6,71 (d, 2H, $J = 9,0$), 4,12 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,65 (s, 3H), 3,07 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,06 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,86 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 494

$(M+H)^+$, $[EI^-]$ 492 $(M-H)$.

Exemplo 21

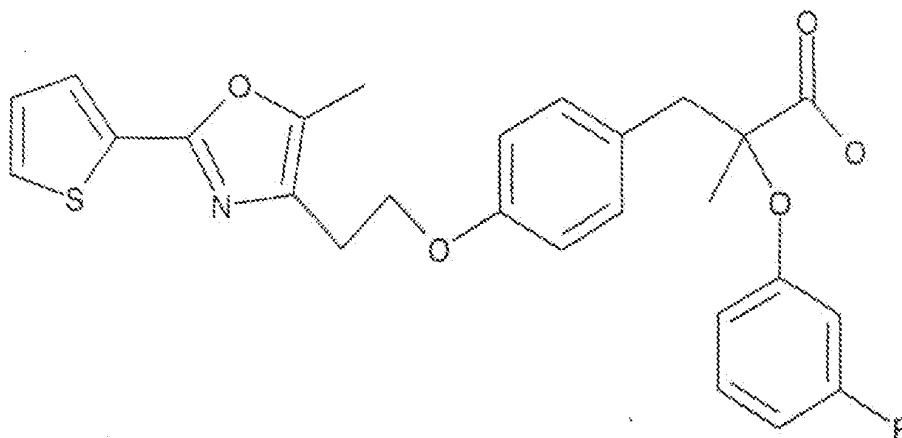
Ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Foi obtido o ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico a partir do éster etílico do ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico pelo Procedimento Padrão (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,76-6,61 (m, 3H), 4,20 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,05 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ 476,1873, encontrada 476,1869.

Exemplo 22

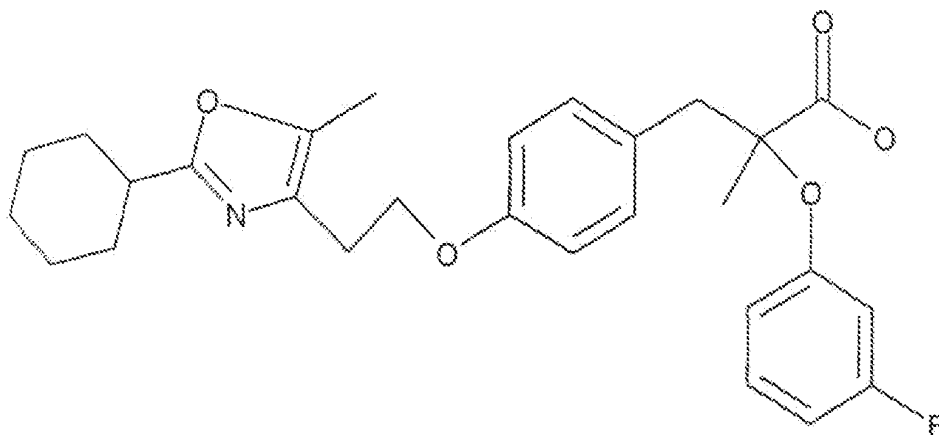
Ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico de acordo com o método do Exemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (dd, 1H, $J = 3,5$ Hz, 1,17 Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz, 1,17 Hz), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz, 3,91 Hz), 6,81 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,75-6,62 (m, 3H), 4,17 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_5\text{S}$ 482,1437, encontrada 482,1454.

Exemplo 23

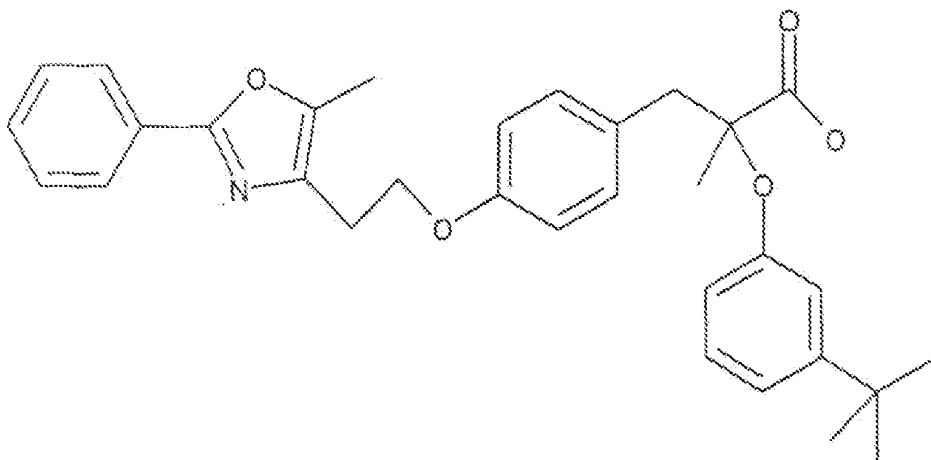
Ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-ciclo-hexil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3-fluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico de acordo com o método do Exemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,50-7,27 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 6,76 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,72-6,58 (m, 3H), 4,14 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,08 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 2,94 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{FNO}_5$ 552,21. Encontrada 552,2.

Exemplo 24

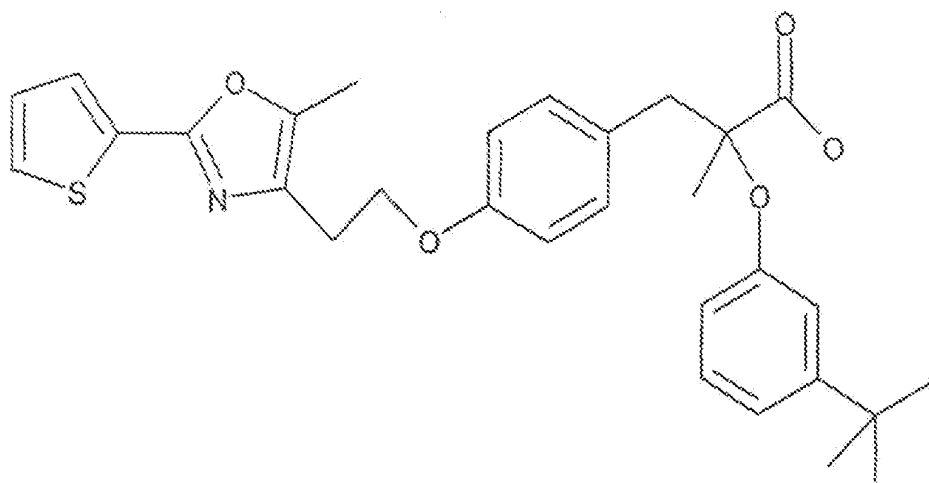
Ácido 2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Foi obtido o ácido 2-(3-*t*-butil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico a partir do éster etílico do ácido 2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico pelo Procedimento Padrão (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08 (dt, 1H, $J = 7,0$ Hz, 0,8 Hz), 7,92 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,72-6,99 (m, 1H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z massa exata calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ 514,2593, encontrada 514,2622.

Exemplo 25

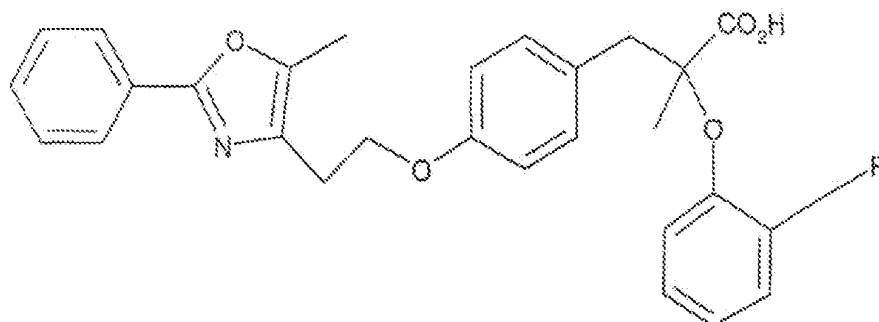
Ácido 2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico pelo procedimento do Exemplo 24. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (dd, 1H, $J = 3,91$ Hz, 1,17 Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 5,09$ Hz, 1,17 Hz), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,89 (t, 1H, $J = 2,35$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J = 8,60$ Hz, 2,74 Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,35 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}$ 520,2157, encontrada 520,2182.

Exemplo 26

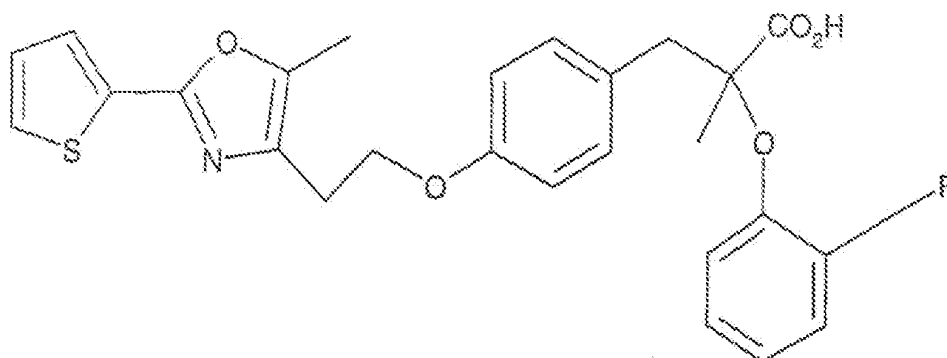
Ácido 2-(2-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Preparou-se ácido 2-(2-fluorofenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico a partir do éster etílico do ácido 2-(2-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico pelo método de síntese paralelo (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (dd, 2H, $J = 7,43$ Hz, 2,35 Hz), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 7,12-6,95 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,38 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ 476,1873, encontrada 476,1858.

Exemplo 27

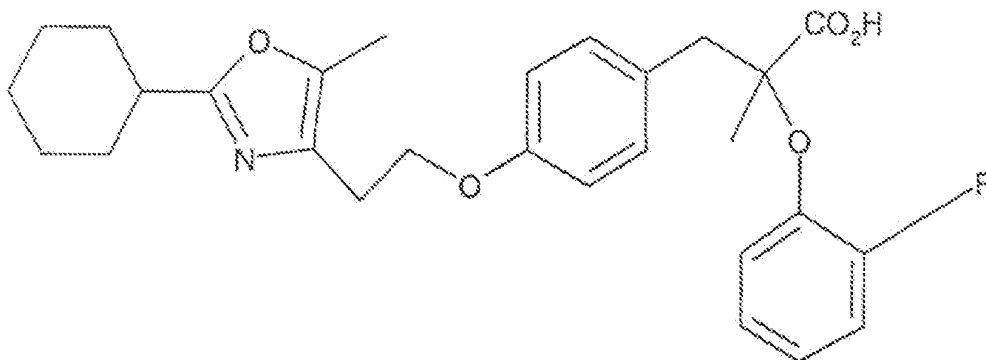
Ácido 2-(2-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(2-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico pelo procedimento do Exemplo 26. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (dd, 1H, $J = 3,52$ Hz, 1,17 Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 5,08$ Hz, 1,17 Hz), 7,21 (d, 3H, $J = 8,60$ Hz), 7,12-6,95 (m, 3H), 6,83 (d, 3H, $J = 8,60$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,17 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,35 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_5\text{S}$ 482,1437, encontrada 482,1454.

Exemplo 28

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-fluoro-fenoxi)-2-metil-propiónico.

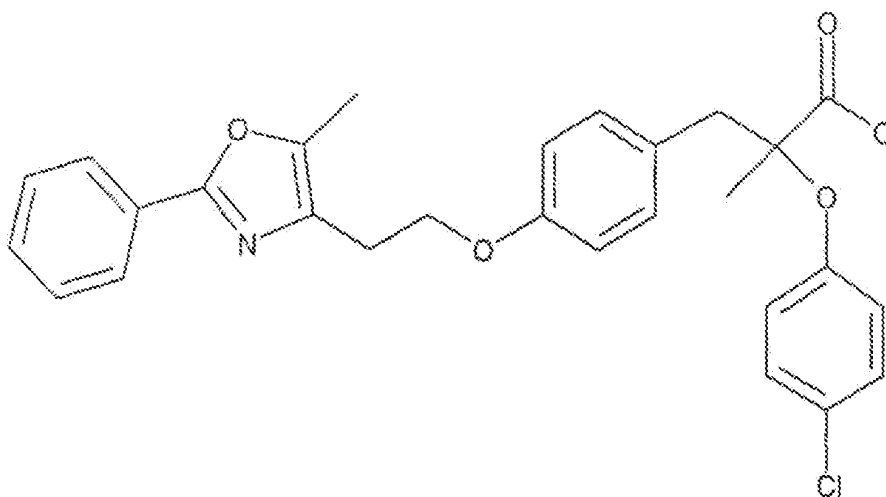


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(2-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-

metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico pelo procedimento do Exemplo 26. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, $J = 10,95$ Hz), 1,81 (d, 2H, $J = 12,90$ Hz), 1,70 (d, 1H, $J = 12,90$ Hz), 1,85 (q, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,39-1,23 (m, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FNO}_5$ 482,2343, encontrada 482,2349.

Exemplo 29

Ácido 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

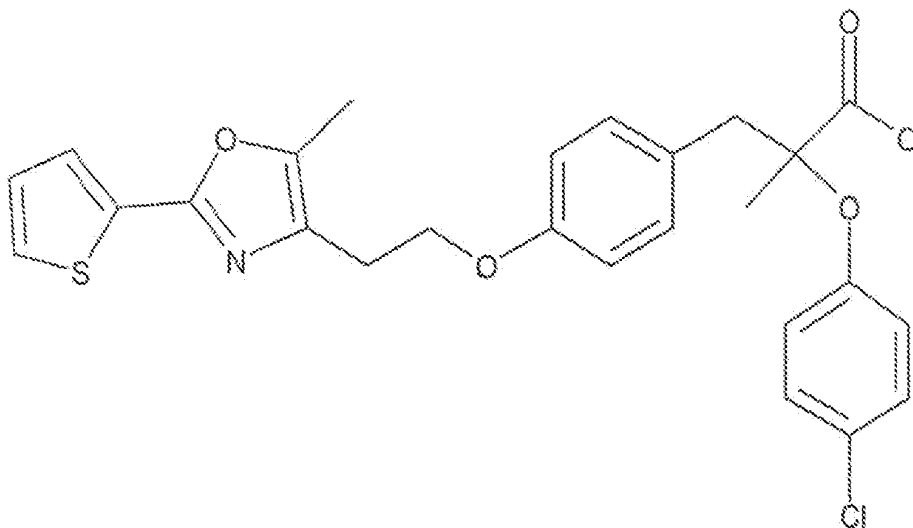


Obteve-se o ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propiónico a

partir do éster etílico do ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico pelo Procedimento Padrão (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,45 (d, 3H, $J = 6,65$ Hz), 7,17 (t, 4H, $J = 7,43$ Hz), 6,82 (dd, 4H, $J = 8,60$ Hz, 2,74 Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,23 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5$ 492,16, encontrada 492,2.

Exemplo 30

Ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

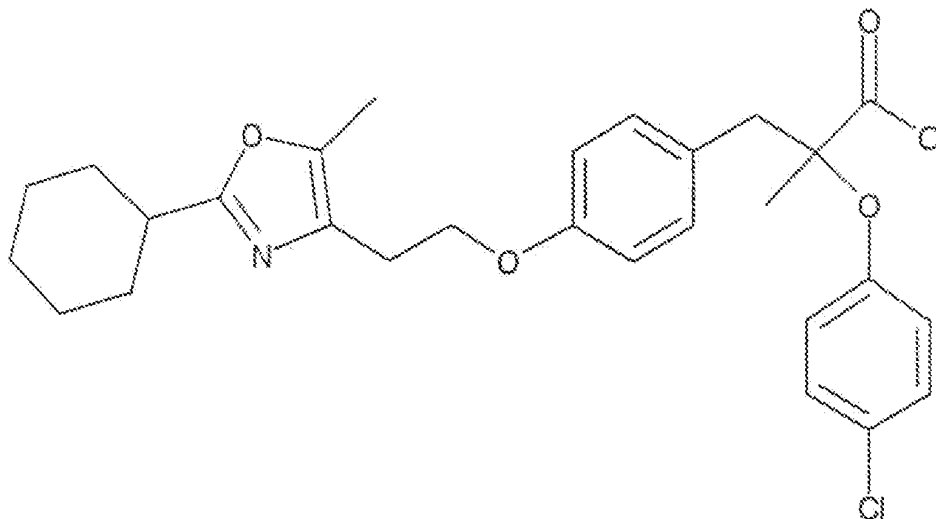


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-

il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico pelo procedimento do Exemplo 29. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H, $J = 4,30$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 4,30$ Hz), 7,20-7,16 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H, $J = 8,60$ Hz, 3,91 Hz), 6,83 (t, 4H, $J = 8,60$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,23 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,97 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5\text{S}$ 498,12, encontrada 498,1.

Exemplo 31

Ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.

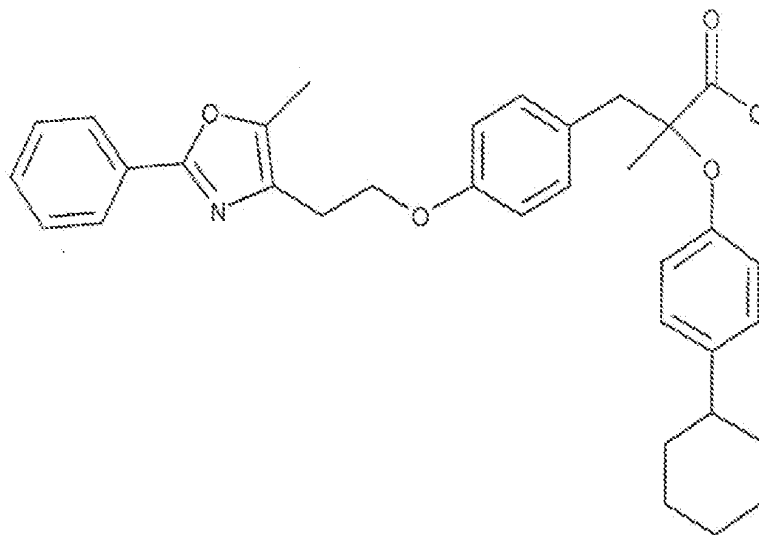


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico

pelo procedimento do Exemplo 29. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,12 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,21 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,05 (d, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,80 (d, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,55 (q, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,37-1,20 (m, 4H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5$ 498,21, encontrada 498,2.

Exemplo 32

Ácido 2-(4-ciclo-hexil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

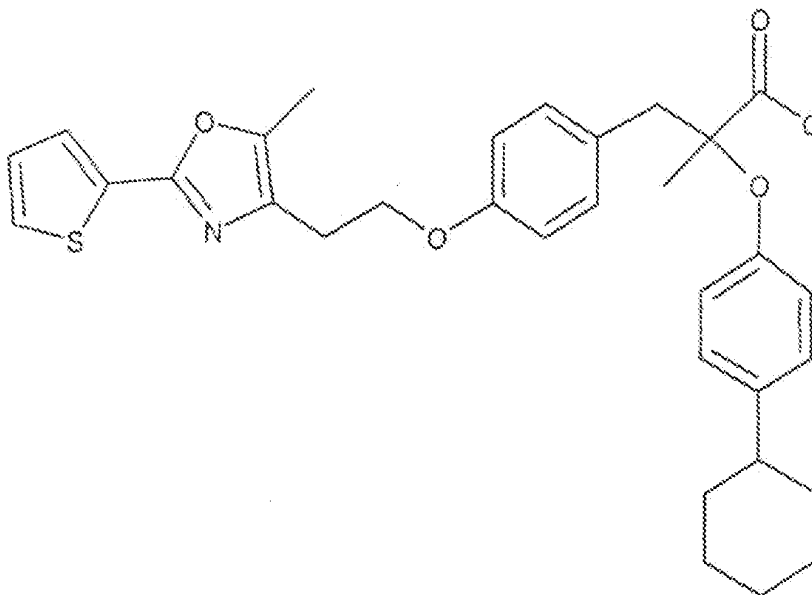


Obteve-se ácido 2-(4-ciclo-hexil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico a partir do éster etílico do ácido 2-(4-ciclo-

hexilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico pelo Procedimento Padrão (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,98 (m, 2H), 7,45 (t, 3H, $J = 2,80$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 7,90$ Hz), 6,82 (d, 4H, $J = 8,60$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,22 (d, 1 H, $J = 14,08$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,40 (s, 4H), 1,83-1,71 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,16 (m, 6H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ 540,28, encontrada 540,3.

Exemplo 33

Ácido 2-(4-ciclo-hexil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

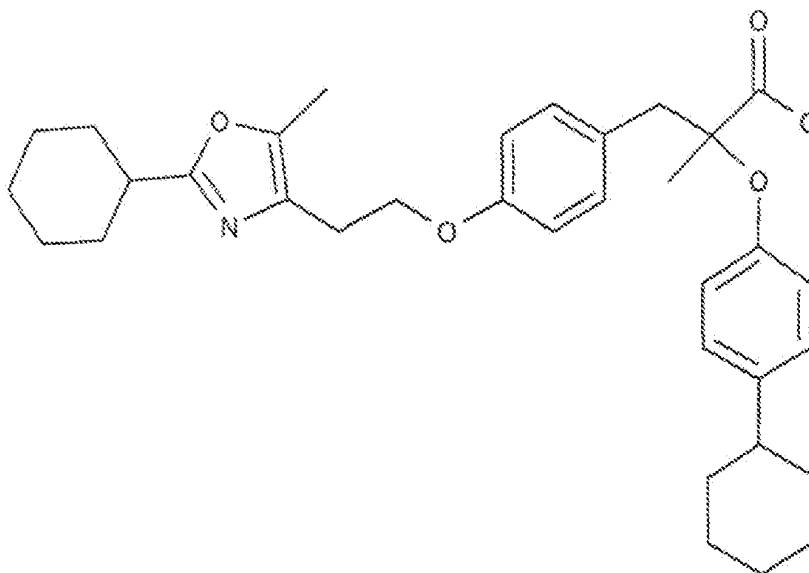


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-ciclo-hexilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico pelo método do Exemplo 32.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H, $J = 3,13$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 4,69$ Hz, 0,78 Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 5,08$ Hz, 3,52 Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,87-6,80 (m, 4H), 4,19 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,39 (s, 5H), 3,23 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,82 (d, 4H, $J = 11,73$ Hz), 1,73 (d, 1H, $J = 11,73$ Hz), 1,40 (s, 3H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ 546,23, encontrada 546,2.

Exemplo 34

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-{4-ciclo-hexil-fenoxi)-2-metil-propiónico.

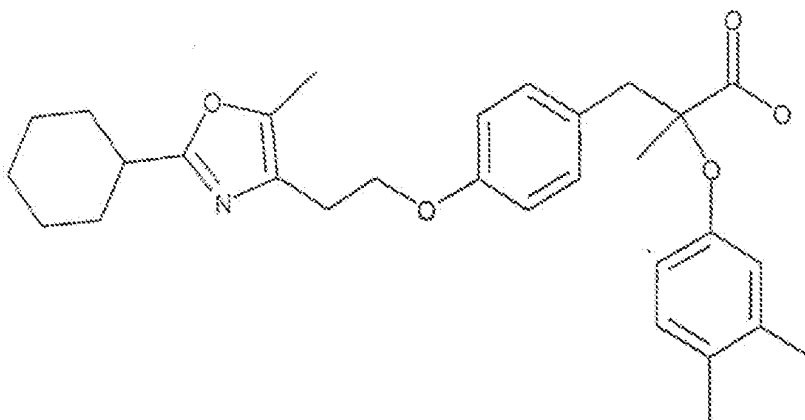


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-ciclo-hexilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico pelo método do Exemplo 32.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,80 (q, 4H, $J = 8,60$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,38 (s, 6H), 3,22 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, $J = 10,56$ Hz), 1,81-1,78 (m, 6H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 3H). MS (ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{NO}_5$ 546,32, encontrada 546,3.

Exemplo 35

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(3,4-dimetil-fenoxi)-2-metil-propiónico.

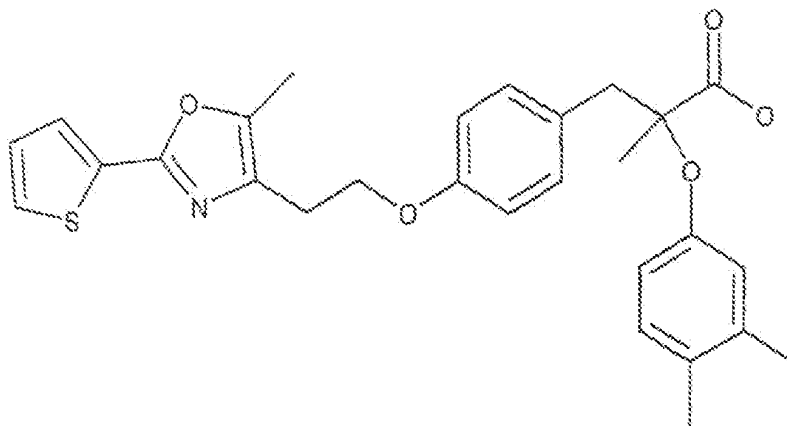


Foi utilizado o procedimento de síntese paralelo representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-dimetilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, 2H, $J =$

8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,21 e 3,11 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,91 (tt, 1H, $J = 11,4, 3,2$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,42-1,22 (m, 3H), 1,39 (s, 3H). IV (KBr) 3500, 2935, 1735, 1612, 1513, 1249, 1178 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ 492,2750, encontrada 492,2751.

Exemplo 36

Ácido 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

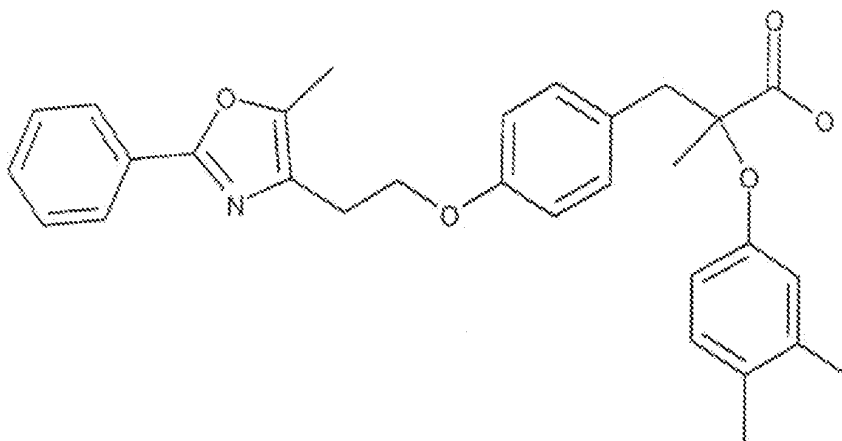


Foi utilizado o procedimento do Exemplo 35 para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-dimetilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl₃): δ 7,73 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,06 (bs, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,23 e 3,11 (d de Abq, 2H, J = 14,0 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). IV (KBr) 3500, 3000, 1729, 1512, 1250, 1178 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z massa exacta calculada para C₂₈H₃₀NO₅S 492,1845, encontrada 492,1845.

Exemplo 37

Ácido 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

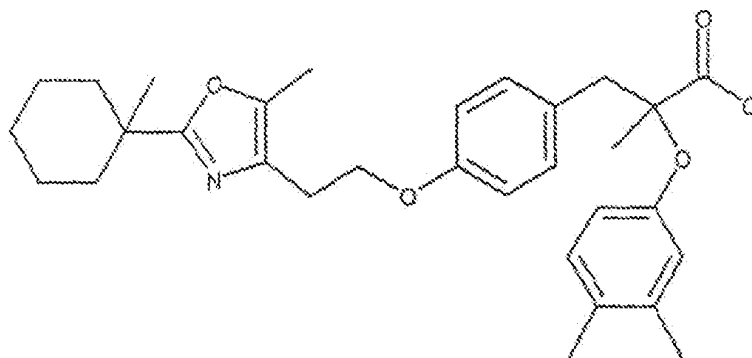


Foi utilizado o procedimento de síntese paralelo representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,63 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 6,28 (bs, 1H), 4,22 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,22 e 3,11 (d de Abq, 2H, $J = 13,6$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). IV (KBr) 3100, 2950, 1772, 1611, 1512, 1177 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ 486,2280, encontrada 486,2295.

Exemplo 38

Ácido 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.

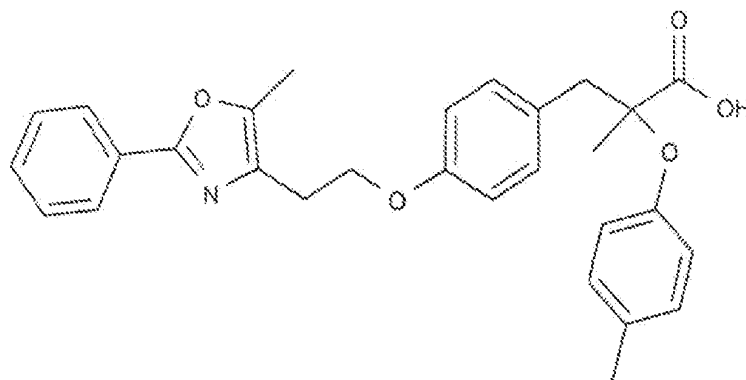


Foi utilizado o procedimento de síntese paralelo representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-dimetilfenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropiónico e do éster 2-(5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-

4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 2,35$ Hz), 6,57 (dd, 1H, $J = 8,21$ Hz, $J = 3,13$ Hz), 4,06 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,04 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,53-1,28 (m, 8H), 1,36 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_5$: Encontrada m/e 506,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 39

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-2-p-toliloxi-propiónico.

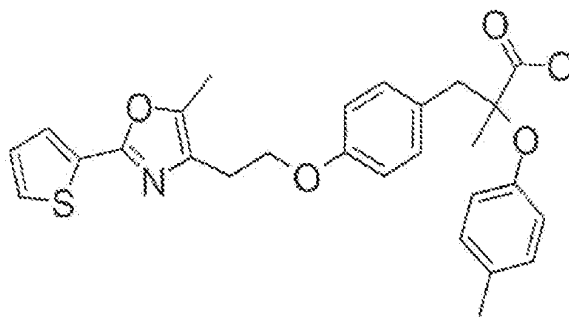


Foi utilizado o procedimento representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (bs, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,51-7,45 (m,

3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,81 e 6,81 (d de Abq, 4H, $J = 8,0$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 e 3,11 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). IV (KBr) 3420, 1718, 1712, 1508, 1228 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ 472,2124, encontrada 474,2139.

Exemplo 40

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-p-toliloxi-propiónico.

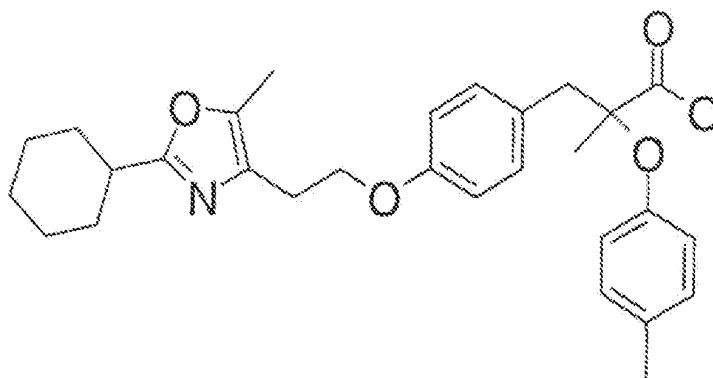


Foi utilizado o procedimento representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,0 (bs, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J = 3,8, 1,2$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 5,0, 1,2$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 5,0, 3,8$ Hz), 7,02 (d, 2H,

$J = 8,0$ Hz), 6,83-6,80 (m, 4H), 4,17 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,29 e 3,14 (d de Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). IV (KBr) 3420, 1715, 1509, 1225 cm^{-1} . HRMS (ES⁺) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 478,1688, encontrada 478,1714.

Exemplo 41

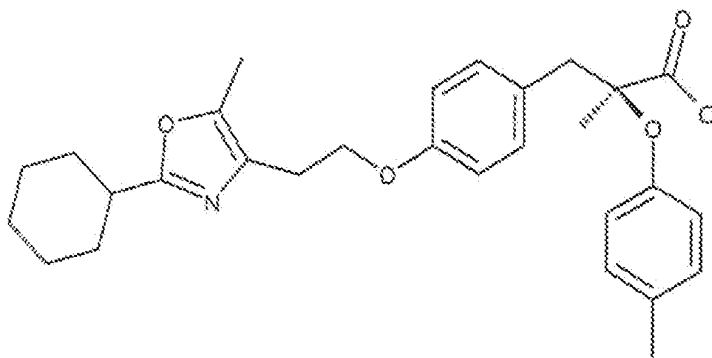
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico.



Foi utilizado o procedimento representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,90 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 e 6,79 (d de Abq, 4H, $J = 8,0$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 e 3,11 (d de Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,02-2,93 (m, 3H), 2,34 (s, 3H),

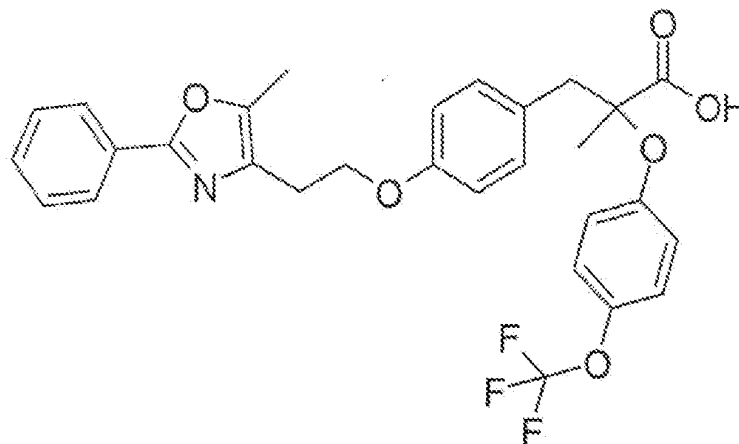
2,29 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,45-1,19 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). IV (KBr) 3450, 1734, 1509, 1228 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ 478,2593, encontrada 478,2613.

Os compostos seguintes foram preparados a partir do éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-p-toliloxipropiônico (96% ee, separação por Chiracel OD, 8 x 29 cm, IPA/heptano a 7%, 275 nm) pelo procedimento descrito no Exemplo 1: ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-p-toliloxi-propiónico e (S)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-p-toliloxi-propiónico.



Exemplo 42

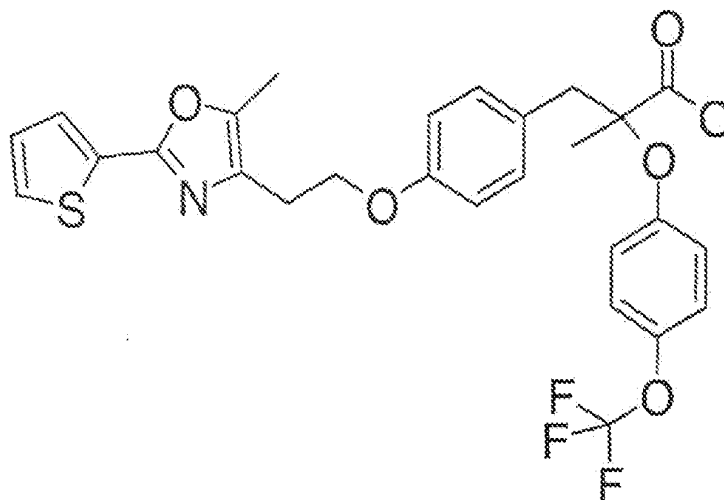
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico.



Foi utilizado o procedimento representativo (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metiloxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79-7,94 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,24 e 3,14 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,00 (bs, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). IV (KBr) 3600, 2980, 1725, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{F}_3$ 542,1790, encontrada 542,1802.

Exemplo 43

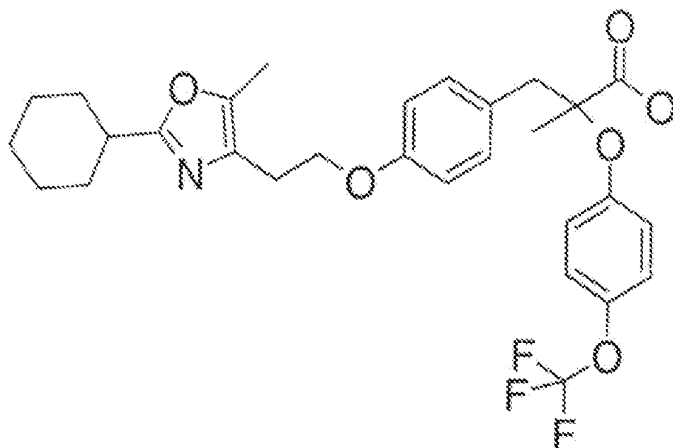
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 42. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,67 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,25 e 3,14 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). IV (KBr) 3600, 3000, 1727, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{F}_3\text{S}$ 548,1354, encontrada 548,1362.

Exemplo 44

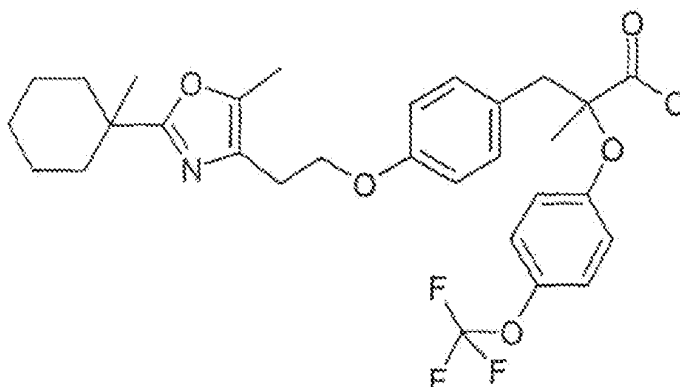
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 42. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,43 (bs, 1H), 4,16 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,25 e 3,13 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,40-1,23 (m, 3H). IV (KBr) 3600, 2980, 1725, 1601, 1500, 1268 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{F}_3$ 548,2260, encontrada 548,2274.

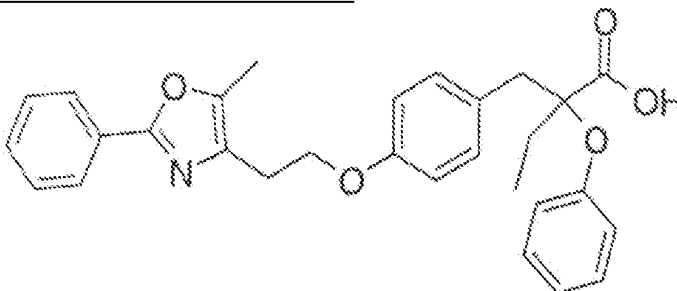
Exemplo 45

Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propiónico.



Exemplo 46

Ácido 2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-eto-
xi]-benzil}-2-fenoxi-butírico.



Exemplo 47

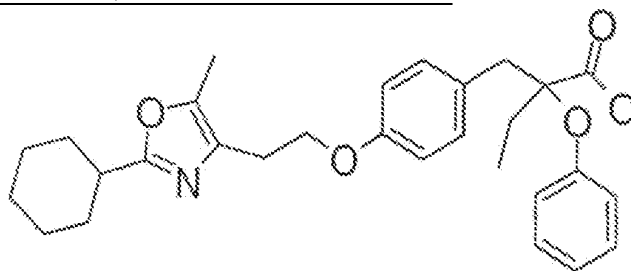
CC(C)(Cc1ccc(OC(=O)C(C)(C)Oc2ccccc2)cc1)CCOC(=O)c3nc(C)c4c3oc5ccccc54

O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxibutírico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico utilizando o método do Exemplo 46. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (dd, 1H, $J = 3,6, 0,8$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 7,33-7,27 (m, 2H),

7,09-7,05 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 4H), 6,78-6,73 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,29 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,14 (qd, 1H, $J = 14,8, 7,6$ Hz), 2,07 (qd, 1H, $J = 14,8, 7,6$ Hz), 0,91 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Exemplo 48

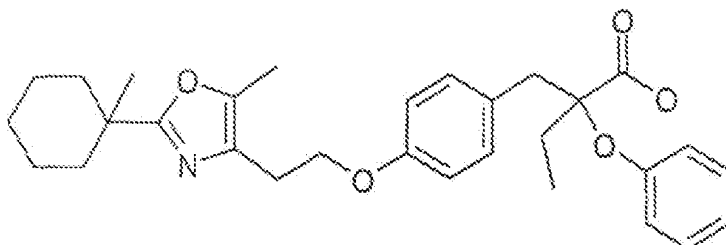
Ácido 2-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzil}-2-fenoxi-butírico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxibutírico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico utilizando o método do Exemplo 46. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (bs, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 5H), 6,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,08 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,28 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,81 (tt, 1H, $J = 11,6, 3,6$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,39-1,18 (m, 3H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Exemplo 49

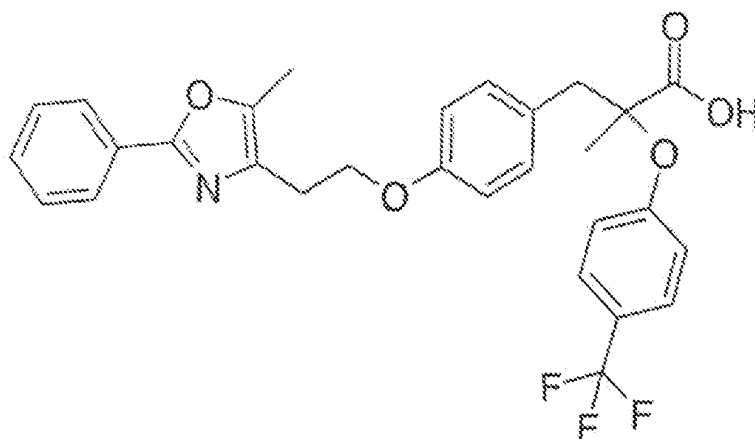
Ácido 2-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxibutírico e do éster 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico utilizando o método do Exemplo 46. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (dd, 2H, $J = 8,60$ Hz, $J = 7,43$ Hz), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,10 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,38 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 8H), 1,30 (s, 3H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,43$ Hz). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_5$: Encontrada m/e 492,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 50

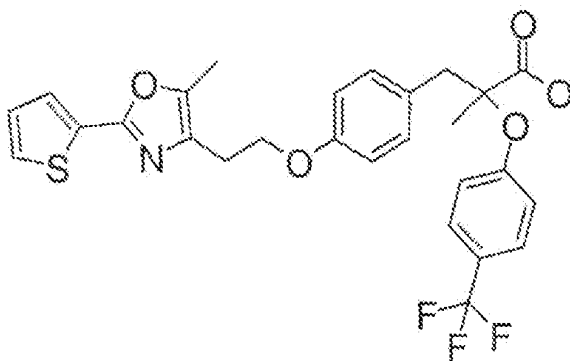
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (bs, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,28 e 3,15 (d de Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). IV (KBr) 3420, 1734, 1613, 1513, 1328 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}_3$ 526,1841, encontrada 526,1851.

Exemplo 51

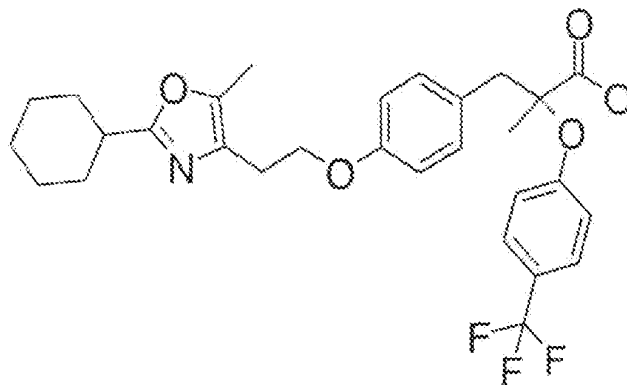
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 50. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (bs, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 5,0, 3,2$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,28 e 3,16 (d de Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). IV (KBr) 3420, 3000, 1714, 1614, 1513, 1327 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ 532,1406, encontrada 532,1412.

Exemplo 52

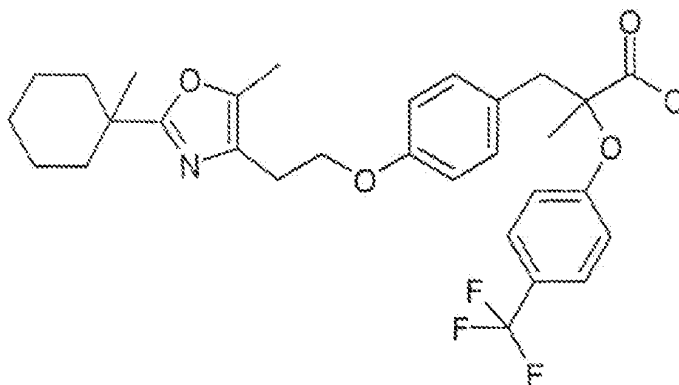
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 50. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,24 e 3,15 (d de ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,85 (tt, 1H, $J = 11,6, 3,4$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38-1,17 (m, 4H). IV (KBr) 3400, 2937, 1735, 1614, 1513, 1328 cm^{-1} . HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ 532,2311, encontrada 532,2332.

Exemplo 53

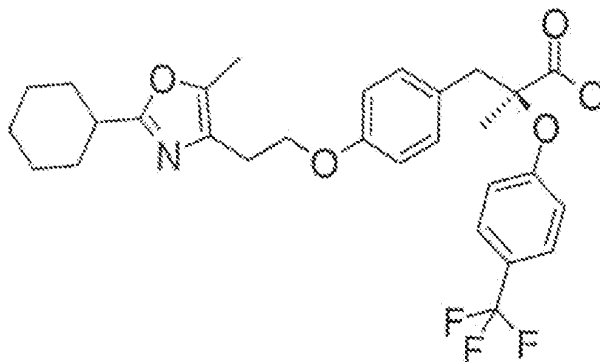
Ácido 2-metil-3-(4-{2-(5-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico utilizando o procedimento do Exemplo 50. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$: Encontrada m/e 546,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 54

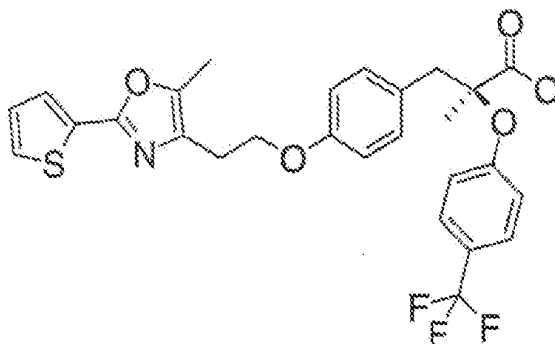
Ácido (S)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-trifluorometil-fenoxy)-propiónico (95% ee; separação por Chiralpak AD, 8 x 27 cm, IPA/heptano a 10%, 275 nm) e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico pelo procedimento descrito no Exemplo 1.

Exemplo 55

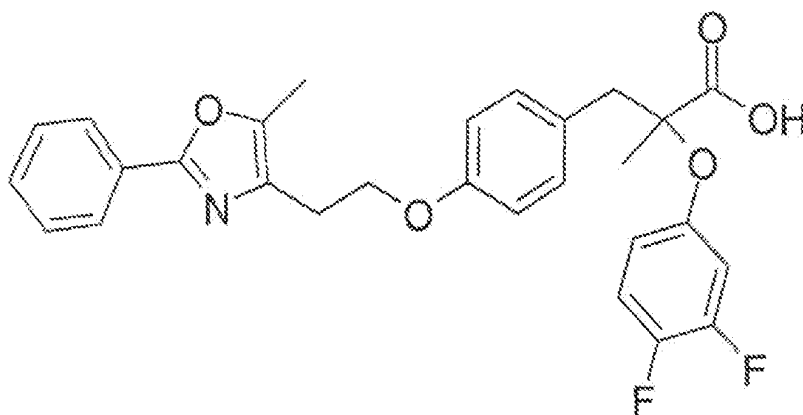
Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoxy)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(4-

trifluorometil-fenoxi)-propiónico (95% ee; separação por Chiralpak AD, 8 x 27 cm, IPA/heptano a 10%, 275 nm) e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico pelo procedimento descrito no Exemplo 1.

Exemplo 56

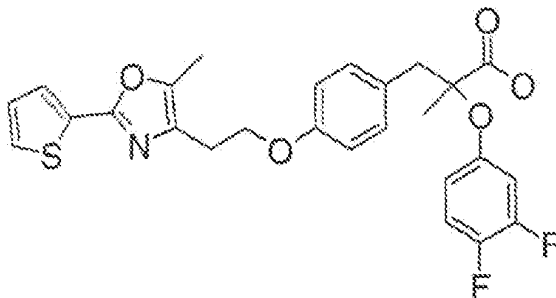


Ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,13 (bs, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (q, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,75 (ddd, 1H, $J = 11,6, 6,4, 2,8$ Hz), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,22 e 3,10 (d de ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Exemplo 57

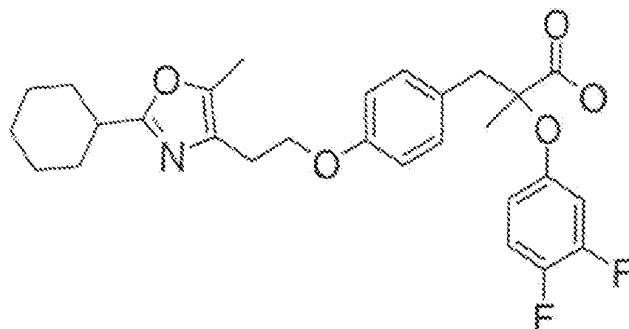
Ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o método do Exemplo 56. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 5,2, 3,6$ Hz), 7,00 (q, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,78 (ddd, 1H, $J = 11,6, 6,4, 2,8$ Hz), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,18 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,22 e 3,12 (d de ABq, 2H, $J = 13,6$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Exemplo 58

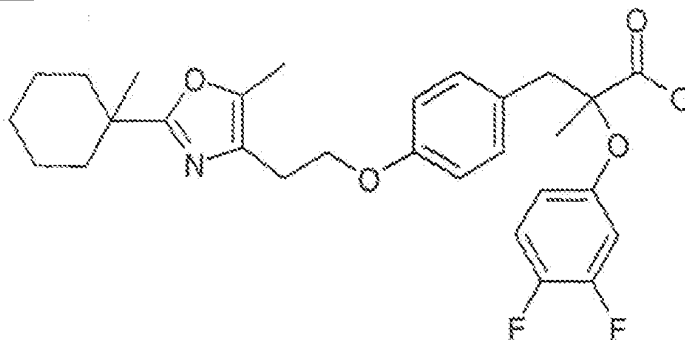
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(3,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o método do Exemplo 56. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,37 (bs, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,12 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,21 e 3,08 (d de ABq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 2,97 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,91 (tt, 1H, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,41-1,19 (m, 3H), 1,37 (s, 3H).

Exemplo 59

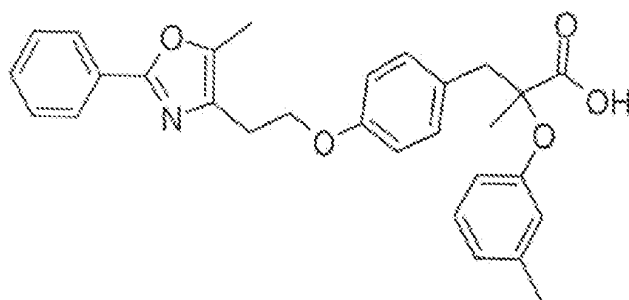
Ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(3,4-difluoro-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o método do Exemplo 56. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,00 (q, 1H, $J = 8,99$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,12 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,09 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,97 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,61-1,35 (m, 8H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{F}_2$: Encontrada m/e 514,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 60

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-*m*-toliloxi-propiónico.

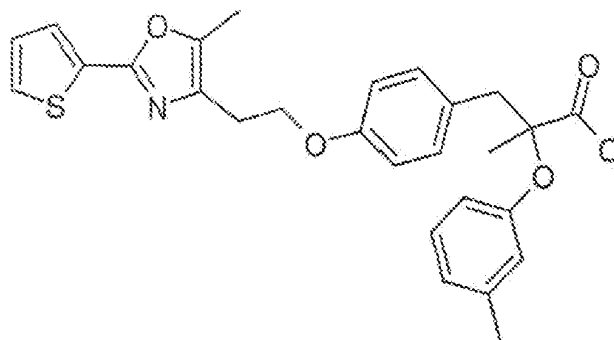


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-*m*-toliloxi-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o Procedimento Padrão (B). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

8,04-8,01 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,74-6,67 (m, 2H), 4,23 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $C_{29}H_{30}NO_5$ 472,2124, encontrada 472,2098.

Exemplo 61

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-*m*-toliloxi-propiónico.

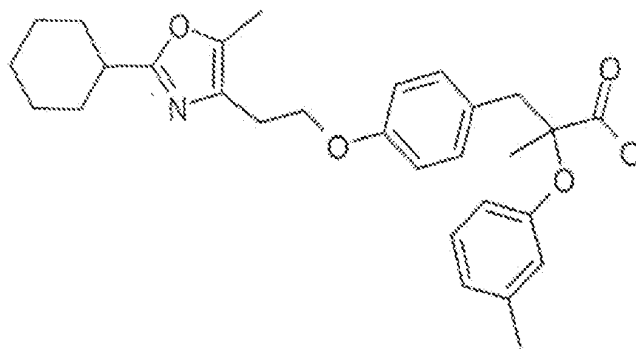


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-*m*-toliloxi-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 60. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 4,69$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 8,21$ Hz), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,81 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,72-6,69 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz),

3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). HRMS (ES⁺) m/z massa exacta calculada para C₂₇H₂₈NO₅S 478,1688, encontrada 478,1692.

Exemplo 62

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-*m*-toliloxi-propiónico.

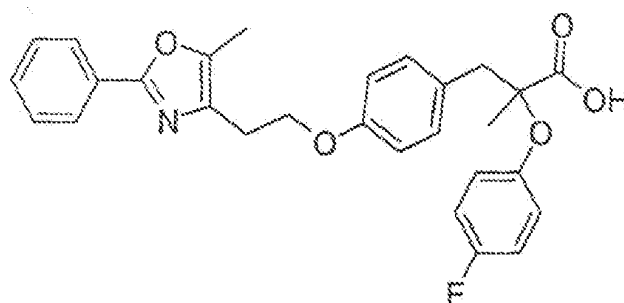


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-*m*-toliloxi-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 60. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,43$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,69-6,68 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 3,20 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,38-1,26 (m, 3H). HRMS (ES⁺) m/z

massa exacta calculada para $C_{29}H_{36}NO_5$ 478,2593, encontrada 478,2592.

Exemplo 63

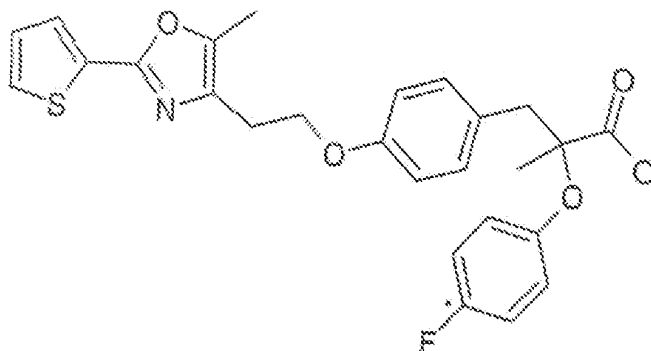
Ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(4-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,93-6,82 (m, 6H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,21 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $C_{28}H_{27}NO_5F$ 476,1873, encontrada 476,1871.

Exemplo 64

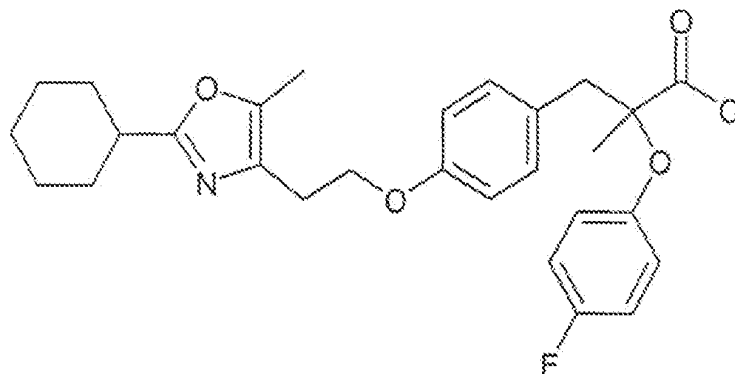
Ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 63. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (dd, 1H, $J = 3,52$ Hz, $J = 1,17$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 5,08$ Hz, $J = 1,17$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J = 5,08$ Hz, $J = 3,91$ Hz), 6,93-6,85 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,21 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{FS}$ 482,1437, encontrada 482,1451.

Exemplo 65

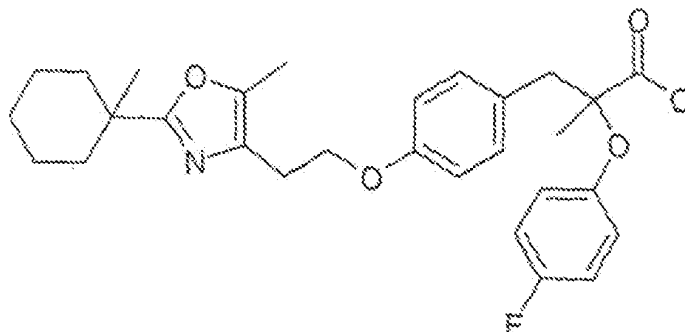
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 63. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,12 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,20 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,85 (tt, 1H, $J = 11,73$ Hz, $J = 3,52$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}$ 482,2343, encontrada 482,2347.

Exemplo 66

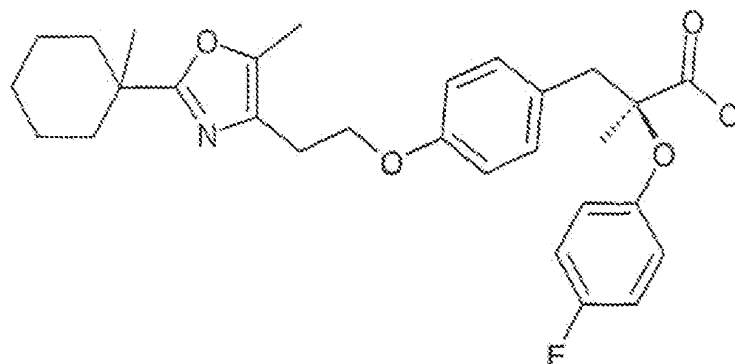
Ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 63. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,93-6,84 (m, 4H), 6,69 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,06$ Hz), 3,22 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 3,09 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,06$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}$: Encontrada m/e 496,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 67

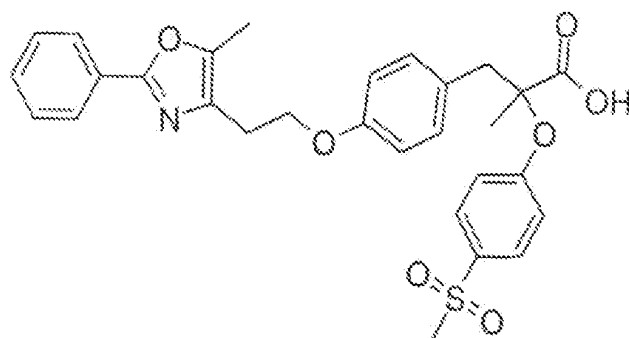
Ácido (S)-2-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido (*S*)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (95% ee; separação por Chiralpak AD, 8 x 28 cm, IPA/heptano a 10%, 275 nm) pelo procedimento descrito no Exemplo 1.

Exemplo 68

Ácido (*S*)-2-(4-metanossulfonil-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

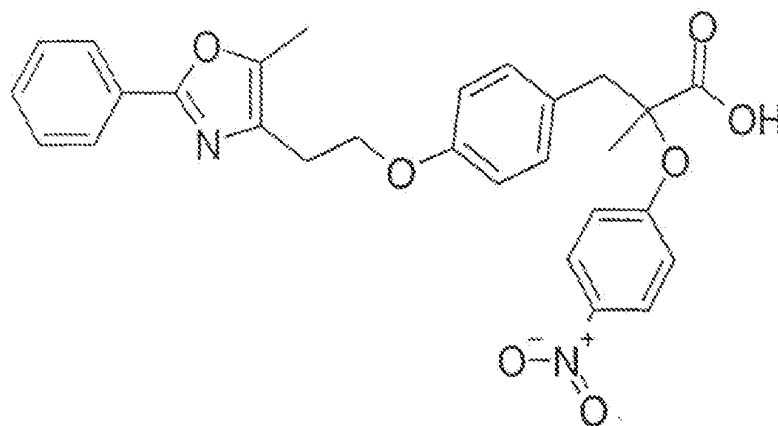


Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para

preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(4-metanossulfonil-fenoxi)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,21$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,29 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,17 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,10 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz) 3,01 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{S}$ 536,1743, encontrada 536,1771.

Exemplo 69

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-nitro-fenoxi)-propiónico.

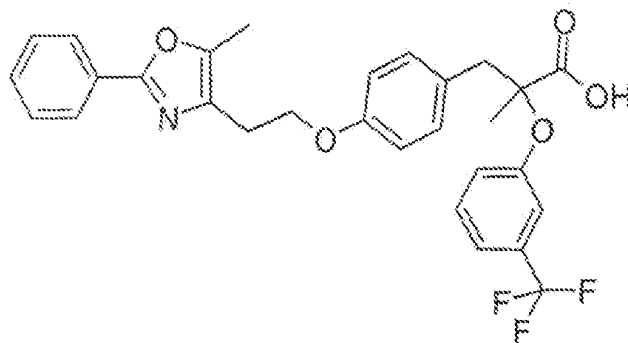


Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,29 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,08 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 2,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ 503,1818, encontrada 503,1850.

Exemplo 70

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.

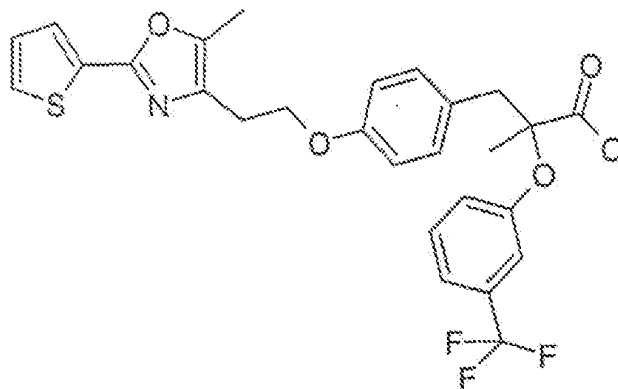


Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,33 (t, 1H, $J = 8,21$ Hz), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,81 (d, 2H,

$J = 8,60$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,07 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). HRMS (ES⁺) m/z massa exacta calculada para C₂₉H₂₇NO₅F₃ 526,1841, encontrada 526,1845.

Exemplo 71

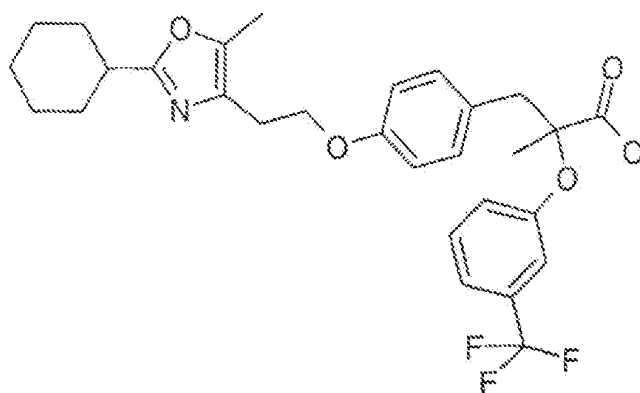
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico utilizando o procedimento do Exemplo 70. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 1H, $J = 3,51$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 5,08$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 4,08$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). HRMS (ES⁺) m/z massa exacta calculada para C₂₇H₂₅NO₅F₃S 532,1405, encontrada 532,1423.

Exemplo 72

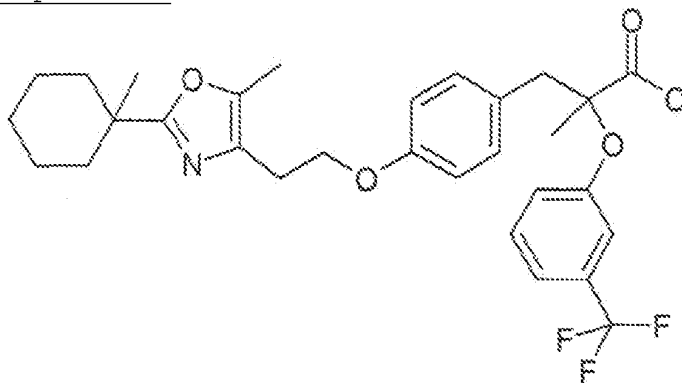
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico utilizando o procedimento do Exemplo 70. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,78 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,67 Hz), 3,26 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,13 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,01-2,93 (m, 3H) 2,35 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,37-1,18 (m, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ 532,2311, encontrada 532,2305.

Exemplo 73

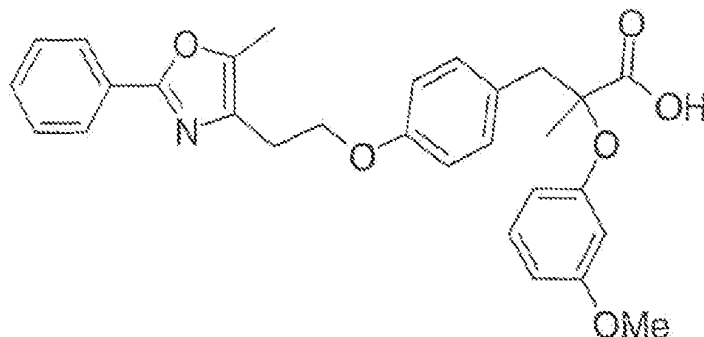
Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-propiónico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il)etílico do ácido tolueno-4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (t, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13-7,13 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,62-1,32 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$: Encontrada m/e 546,2 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 74

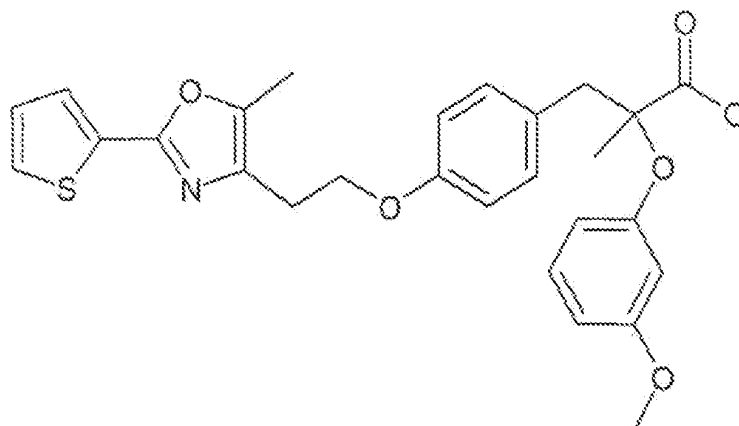
Ácido 2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,83 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,74 (s, 3H), 3,25 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, encontra-da 488,2083.

Exemplo 75

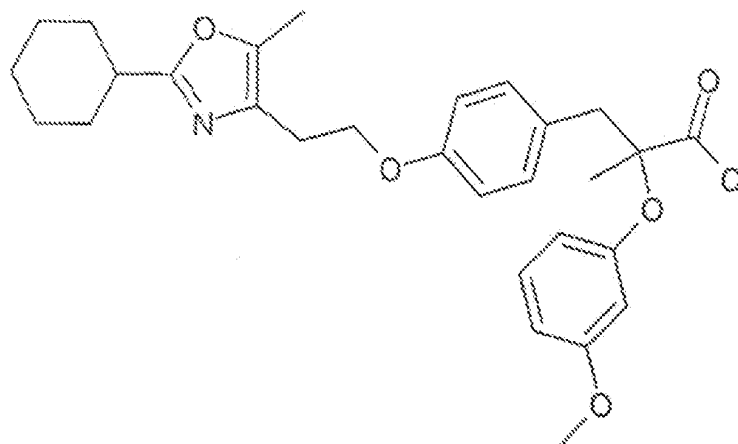
Ácido 2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(3-metoxifenoxi)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 74. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 5,08$ Hz), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,62-6,59 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 2H), 4,19 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,16 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ 494,1637, encontrada 494,1642.

Exemplo 76

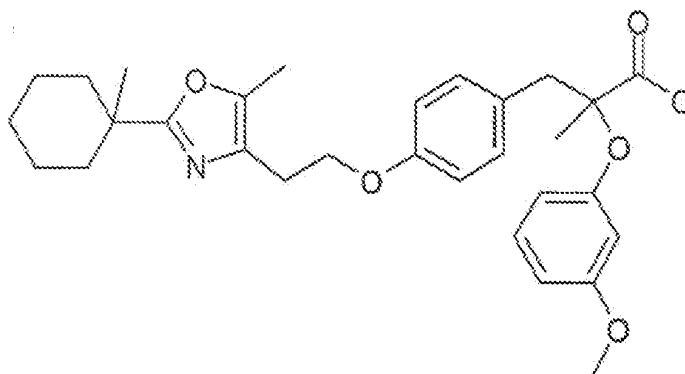
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(3-metoxifenoxi)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 74. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17-7,12 (m, 3H), 6,77 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,46 (t, 1H, $J = 2,35$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,06$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,00-2,94 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,37-1,26 (m, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ 494,2543, encontrada 494,2543.

Exemplo 77

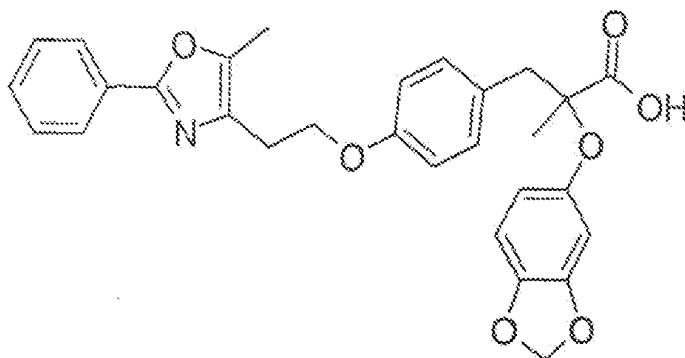
Ácido 2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico e do éster 2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico utilizando o procedimento do Exemplo 74. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,16-7,13 (m, 3H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,46 (t, 1H, $J = 2,35$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,43-1,36 (m, 3H), 1,30 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: encontrada m/e 508,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 78

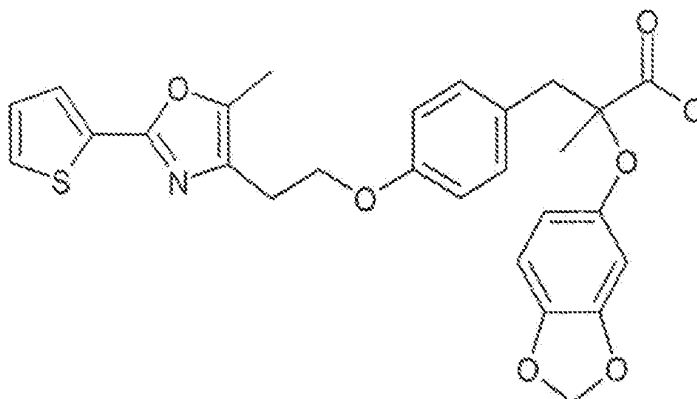
Ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxy)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, $J = 8,79$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,79$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 8,79$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 2,44$ Hz), 6,32 (dd, 1H, $J = 8,79$ Hz, $J = 2,44$ Hz), 5,88 (d, 2H, $J = 0,98$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,35$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,16$ Hz), 3,04-3,00 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ 502,1866, encontrada 502,1881.

Exemplo 79

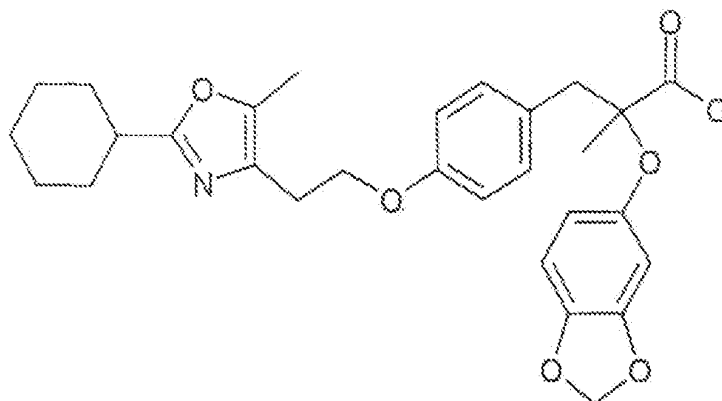
Ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxy)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 78. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (dd, 1H, $J = 3,90$ Hz, $J = 1,47$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 5,37$ Hz, $J = 1,47$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,31$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 5,37$ Hz, $J = 3,90$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,79$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 8,30$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 2,44$ Hz), 6,33 (dd, 1H, $J = 8,31$ Hz, $J = 2,44$ Hz), 5,88 (d, 2H, $J = 0,98$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,35$ Hz), 3,16 (d, 1H, $J = 13,92$ Hz), 3,04 (d, 1H, $J = 13,92$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,35$ Hz), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{S}$ 508,1430, encontrada 508,1425.

Exemplo 80

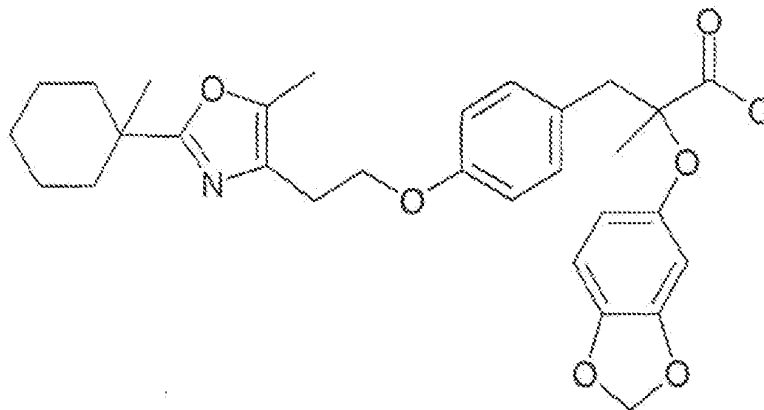
Ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 78. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (d, 2H, $J = 8,30$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,79$ Hz), 6,61 (d, 2H, $J = 8,30$ Hz), 6,42 (d, 2H, $J = 2,44$ Hz), 6,33 (dd, 1H, $J = 8,30$, $J = 2,44$ Hz), 5,88 (d, 2H, $J = 0,98$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 3,03 (d, 1H, $J = 13,68$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 2,86 (tt, 1H, $J = 11,72$ Hz, $J = 3,42$ Hz), 2,27 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,29-1,19 (m, 2H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ 508,2335, encontrada 508,2351.

Exemplo 81

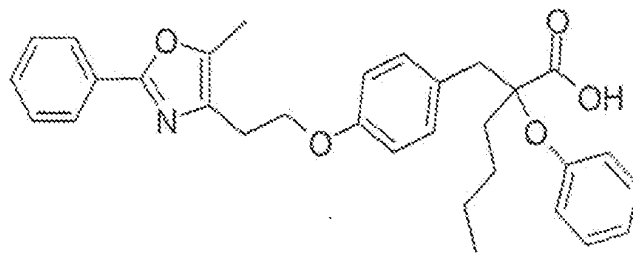
Ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.



O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propiónico e do éster 2-[5-metil-2-(1-metilciclo-hexil)oxazol-4-il]-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico utilizando o procedimento do Exemplo 78. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 8,21$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 2,35$ Hz), 6,37 (dd, 1H, $J = 8,21$ Hz, $J = 2,35$ Hz), 5,92 (d, 2H, $J = 0,78$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,07 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 8H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_7$: Encontrada m/e 522,3 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 82

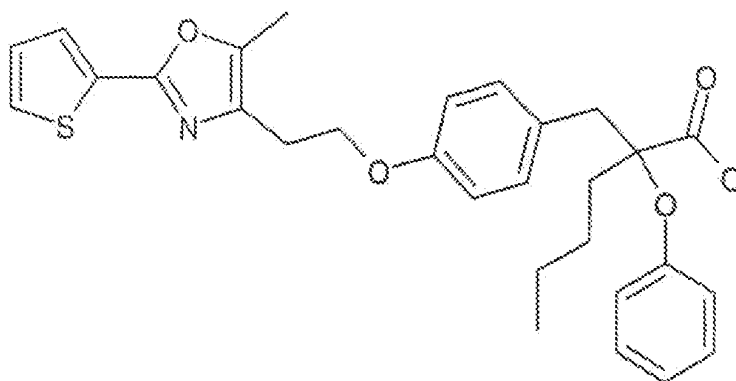
Ácido 2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzil}-2-fenoxi-hexanóico.



Foi utilizado o Procedimento Padrão (B) para preparar o composto do título a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxi-hexanóico e do éster 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97-7,94 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,43$ Hz), 6,98 (t, 4H, $J = 8,99$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,29 (s, 2H), 2,96 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,36 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,42-1,16 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). MS (ES^+) calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_5$: Encontrada m/e 500,2 ($\text{M}+1$, 100%).

Exemplo 83

Ácido 2-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-benzil}-2-fenoxi-hexanóico.



Exemplo 84

CC1=C(C)C(=N1C2CCCCC2)CCCOc3ccc(cc3)C(CC)(CCOC(=O)C)Cc4ccccc4

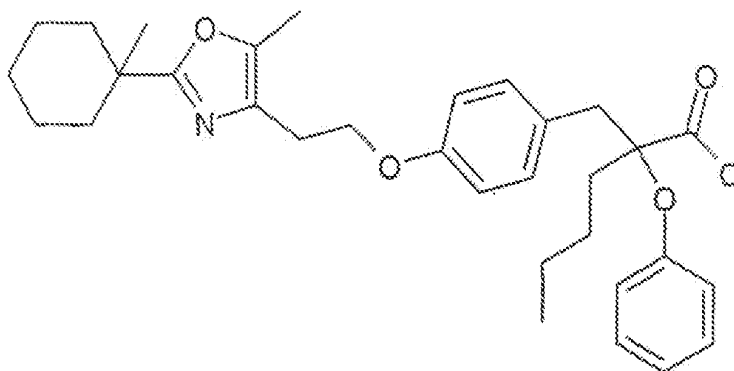
O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxihexanóico e o que se seguiu ao procedimento do Exemplo 82.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (dd, 2H, $J = 8,60$ Hz, J

= 7,43 Hz), 7,06-6,94 (m, 5H), 6,70 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,09 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 14,65$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,65$ Hz), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 7H), 0,71 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). MS (ES⁺) calculada para C₃₁H₄₀NO₅: Encontrada m/e 506,3 (M+1, 100%).

Exemplo 85

Ácido 2-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-hexanóico.

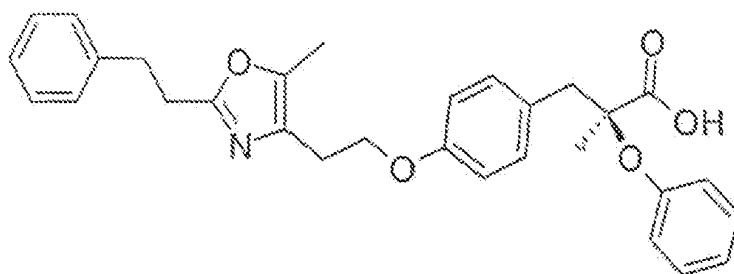


O composto do título foi preparado a partir do éster etílico do ácido 2-(4-hidroxibenzil)-2-fenoxi-hexanóico e o que se seguiu ao procedimento do Exemplo 82. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (t, 2H, $J = 8,01$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 7,43$ Hz), 7,00-6,95 (m, 4H), 6,71 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,10 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 3,28 (s, 2H), 2,96 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,13-1,95 (m, 4H), 1,62-1,15 (m, 12H), 1,31 (s, 3H), 0,79 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz).

Hz). MS (ES⁺) calculada para C₃₂H₄₂NO₅: Encontrada m/e 520,3 (M+1, 100%).

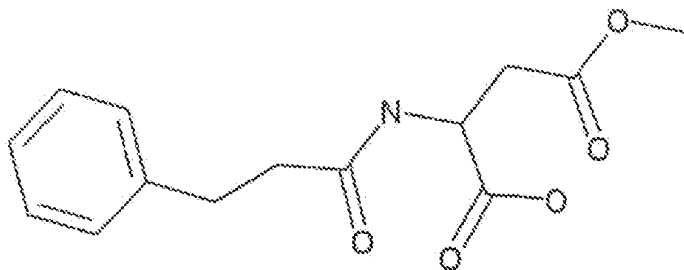
Exemplo 86

Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxy-propiónico.



Passo A

Éster 4-metílico do ácido 2-(3-fenil-propionil-amino)-succínico.

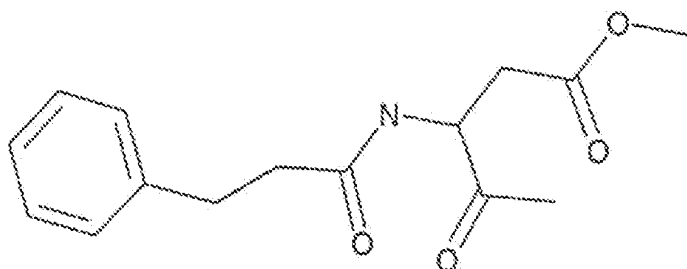


Combinaram-se L-aspartato de metilo (15,0 g, 0,082 mol), água DI (245 mL), acetona (20 mL), e Na₂CO₃ (30,8 g, 0,286 mol) e arrefeceu-se a solução até 5 °C. Foi-lhe adicionado gota a gota cloreto de 3-fenil-propionilo (13,3 mL, 0,089 mol) através de um funil de descarga ao longo de 10 min. A mistura reaccional foi

deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional tornou-se muito espessa durante este tempo. Adicionou-se HCl concentrado (50 mL) à suspensão espessa até que o pH fosse ≤ 4 . A mistura reaccional foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x). A fase orgânica foi lavada com água e então secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo límpido e incolor foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (br s, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 (A de ABX, $J_{AB} = 17,6$ Hz, $J_{AX} = 4,8$ Hz, 1H), 2,88 (B de ABX, $J_{BA} = 17,6$ Hz, $J_{BX} = 4,0$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). MS (EI^+) 280 (M+H), 302 (M+H+Na).

Passo B

Éster metílico do ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanóico.

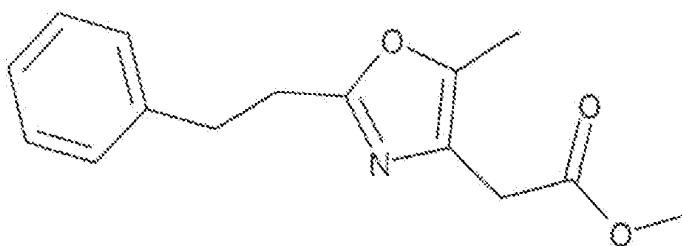


Combinaram-se éster 4-metílico do ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-succínico (10 g, 36 mmol), piridina (50 mL) e anidrido acético (45 mL) num balão de 500 mL. A mistura reaccional foi aquecida a 90 °C durante 2 h e então

arrefecida até à temperatura ambiente. Após se ter concentrado a mistura reaccional sob pressão reduzida, adicionou-se água DI (100 mL). (Exotérmica potencial!). A mistura reaccional foi separada entre água e CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com HCl a 1 N e então secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,20 (m, 5H), 6,79 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,72 (X de ABX, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (EI) 278,1 (M+H).

Passo C

Éster metílico do ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético.

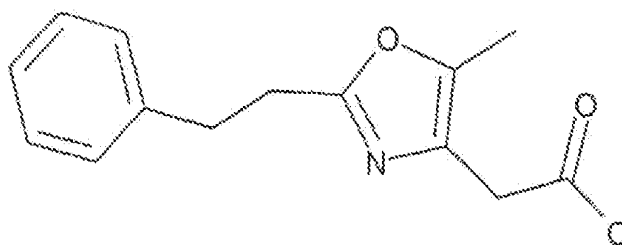


Num balão de 100 mL, foram combinados éster metílico do ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanóico (10 g, 36 mmol), e anidrido acético (28 mL). A seguir à adição de H_2SO_4 concentrado (1 mL), a solução foi aquecida até 90 °C durante 30 min e então arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi lentamente diluída com água DI (30 mL, exotérmica potencial). A

mistura reaccional foi separada entre CH_2Cl_2 e água. A fase orgânica foi lavada com água DI, com NaHCO_3 (aq) a 10%, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL), e então secada sobre MgSO_4 e concentrada para se obter um óleo castanho. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (600 mL de SiO_2 , EtOAc/hexanos a 35%) para proporcionar o produto desejado (3,25 g) na forma de um óleo amarelo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS (EI^+) 260 (M+H).

Passo D

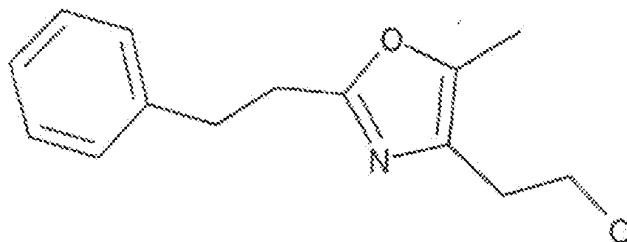
Ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético.



Tratou-se éster metílico do ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (8,75 g, 33,8 mmol) em MeOH (120 mL) com NaOH a 5 N (40 mL) e então a solução foi aquecida até 40 °C. Após 40 min, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, suspensa em água, e então acidificada até pH = 1 com HCl a 5 N. A mistura foi extraída com EtOAc (2x), secada (MgSO_4), e concentrada para proporcionar 5,25 g (63%) do produto na forma de um sólido de cor creme. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Passo E

2-(5-Metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol.



Foi adicionado gota a gota um complexo de BH_3 -THF (49 mL de uma solução a 1,0 M em THF) através de um funil de descarga ao longo de 50 min a uma solução de ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (5,05 g, 20,6 mmol) em THF (35 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, e então a reacção foi parada com MeOH (12 mL). Após aquecimento a 50 °C durante 2 h, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e então separada entre CH_2Cl_2 e NaOH a 1 N. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secada sobre MgSO_4 e concentrada para se obter um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (500 mL de SiO_2 , EtOAc/hexanos a 35%) para proporcionar 3,99 g (84%) do produto desejado na forma de um óleo límpido e incolor. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,84 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06-2,67 (m, 4H), 2,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). MS (EI^+) 232,19 (M+H); 254,15 (M+H+Na).

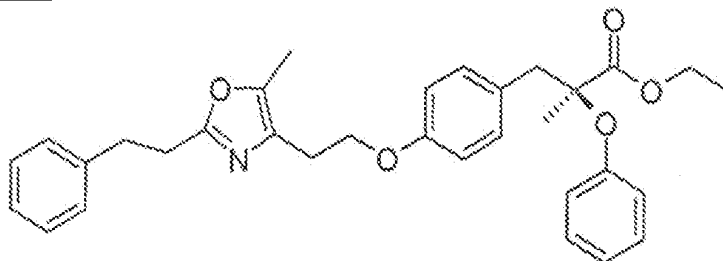
Passo F

Éster 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

Uma solução de 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol (1,2 g, 5,19 mmol) em CH₂Cl₂ a 0 °C foi tratada com piridina (1,64 g, 20,7 mmol, 1,68 mL), DMAP (190 mg, 1,56 mmol), e anidrido de tosilato (2,2 g, 6,75 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e, após 90 min, a solução foi filtrada através de uma camada de gel de sílica (enxaguada com CH₂Cl₂). O produto foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 7H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Passo G

Éster etílico do ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiônico.

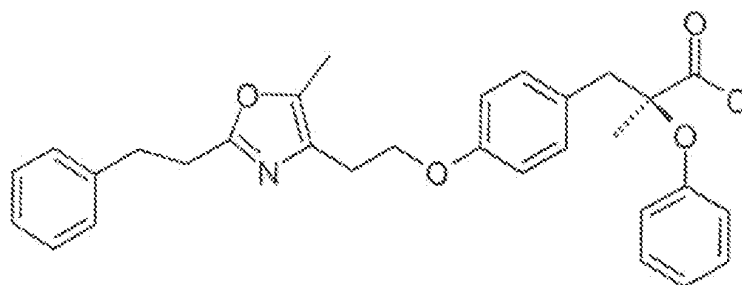


Combinaram-se éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (298 mg, 1,0

mmol), éster 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (460 mg, 1,19 mmol) e Cs_2CO_3 (388 mg, 1,19 mmol) em DMF anidra (8 mL) e agitaram-se durante 16 h a 55 °C sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi então arrefecida e diluída com acetato de etilo (50 mL), e lavada com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada *in vacuo* até se obter um óleo viscoso castanho amarelado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (200 g de sílica, hexanos até EtOAc/hexanos a 25%) para proporcionar fenol que não reagiu (80 mg) e o composto do título na forma de um óleo incolor (340 mg, 67% (91% com base no fenol recuperado)). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,17 (m, 9H), 6,98 (tt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 4H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,29 (A de Abq, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,13 (B de Abq, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,01-2,97 (m, 4H), 2,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI^+) 514,27 (M+H).

Passo H

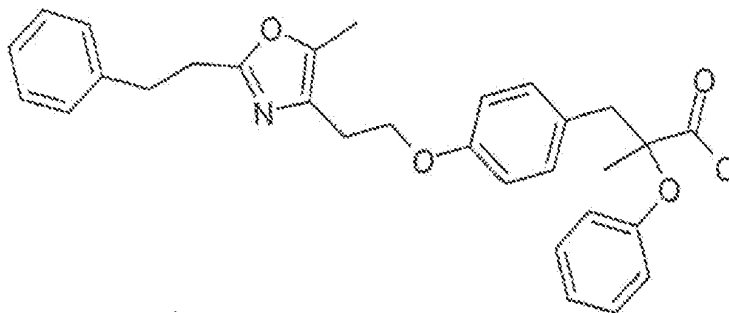
Ácido (S)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



Tratou-se éster etílico do ácido (*S*)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxi-propiónico (340 mg, 0,66 mmol) em MeOH (10 mL) com NaOH a 2 N (10 mL) e aqueceu-se até 55 °C. Após 18 h, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e depois acidificada com HCl a 5 N até pH = 1. A solução foi extraída com EtOAc e então as fases orgânicas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas até se obter uma espuma branca (273 mg, 85%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,00 (br s, 1H), 7,27-7,15 (m, 9H), 6,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (A de ABq, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,13 (B de ABq, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). MS (EI⁺) 486,1 (M+H), (EI⁻) 484,1 (M-H).

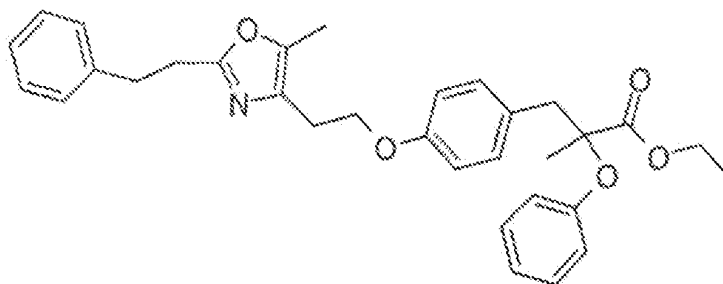
Exemplo 87

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxi-propiónico.



Acoplou-se éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-fenoxipropiónico racémico pelo procedimento do Exemplo 88, Passo G, para proporcionar o composto do título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,19 (m, 7H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 7,2$, 1H), 6,84- 6,81 (m, 4H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27 (A de Abq, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,11 (B de Abq, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Passo B

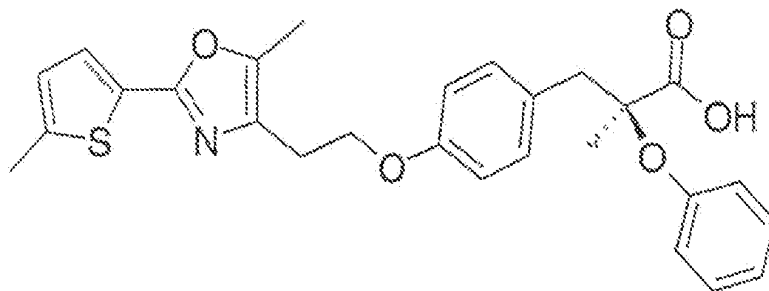
Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxi-propiónico.

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 88, Passo H. RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl₃): δ 9,15 (br s, 1H), 7,27-7,08 (m, 9H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,19 (A de ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,03 (B de ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 4H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

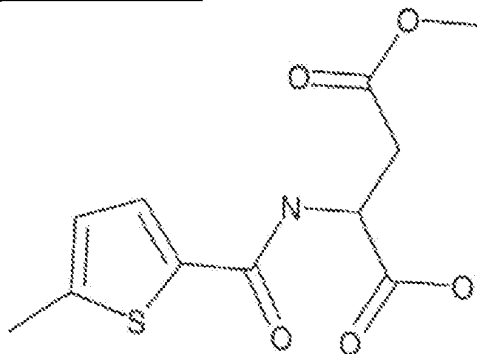
Exemplo 88

Ácido (S)-2-(4-{2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico.



Passo A

Éster 4-metílico do ácido 2-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-succínico.

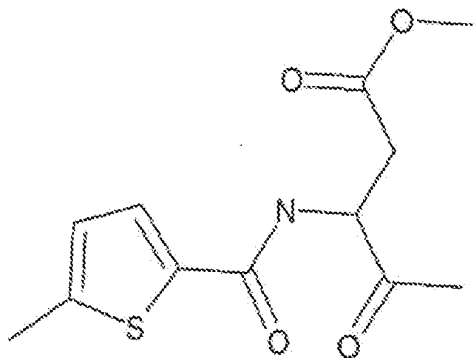


Uma mistura de ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico

(6,44 g, 45,4 mmol), N-metil-morfolina (4,82 g, 47,7 mmol), e 2-cloro-4,6-dimetil-1,3,5-triazina (8,2 g, 46,7 mmol) em THF (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min. Foi-lhe adicionado L-aspartato de β -metilo (8,6 g, 46,7 mmol), N-metilmorfolina (9,64 g, 95,3 mmol), e água destilada (10 mL) e a mistura foi agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi separada entre CH_2Cl_2 e HCl a 1 N. A fase orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo límpido e incolor foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,09 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,06 (A de ABX, $J_{\text{AB}} = 17,6$ Hz, $J_{\text{AX}} = 4,4$ Hz, 1H), 3,05 (B de ABX, $J_{\text{BA}} = 17,6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Passo B

Éster metílico do ácido 3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-4-oxo-pentanóico.



Combinaram-se éster 4-metílico do ácido 2-[(5-

metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-succínico (12 g, 45 mmol), piridina (60 mL) e anidrido acético (50 mL) num balão de 500 mL. A mistura reaccional foi aquecida a 90 °C durante 2 h e então arrefecida até à temperatura ambiente. Após se ter concentrado a mistura reaccional sob pressão reduzida, foi-lhe adicionada água DI (100 mL). (Exotérmica potencial!). A mistura reaccional foi separada entre água e CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com HCl a 1 N e então secada (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material foi utilizado sem purificação adicional. MS (EI) 270,1 (M+H).

Passo C

Éster metílico do ácido [5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-acético.

Num balão de 100 mL, combinaram-se éster metílico do ácido 3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-4-oxopentanóico (12 g, 45 mmol), e anidrido acético (30 mL). A seguir à adição de H₂SO₄ concentrado (1 mL), a solução foi aquecida até 90 °C durante 30 min e então arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi lentamente diluída com água DI (30 mL, exotérmica potencial). A mistura reaccional foi separada entre CH₂Cl₂ e água. A fase orgânica foi lavada com água DI e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL), e então secada sobre MgSO₄ e concentrada para se obter um óleo castanho. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (700 mL

de SiO₂, EtOAc/hexanos a 30%) para proporcionar o produto desejado (3,44 g) na forma de um óleo amarelo pálido. R_f = 0,39 (EtOAc/hexanos a 50%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Passo D

Ácido [5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-acético.

Tratou-se éster metílico do ácido [5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-acético (3,44 g, 13,7 mmol), em MeOH (45 mL) com NaOH a 5 N (16 mL) e então a solução foi aquecida até 40 °C. Após 30 min, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, suspensa em água, e então acidificada até pH = 1 com HCl a 5 N. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x), secada (MgSO₄), e concentrada para proporcionar 2,47 g (76%) do produto na forma de um sólido de cor creme. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Passo E

2-[5-Metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etanol.

Adicionou-se gota a gota um complexo de BH₃-THF (15 mL de uma solução a 1,0 M em THF) através de um funil

de descarga ao longo de 50 min a uma solução de ácido [5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-acético (1,5 g, 6,33 mmol) em THF (10 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, e então a reacção foi parada com MeOH (4 mL). Após aquecimento a 50 °C durante 2 h, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e então separada entre CH₂Cl₂ e NaOH a 1 N. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secada sobre MgSO₄ e concentrada para se obter um óleo incolor (1,4 g, 99%) o qual foi utilizado sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 3,89 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (EI⁺) 224,04 (M+H); 246,06 (M+H+Na).

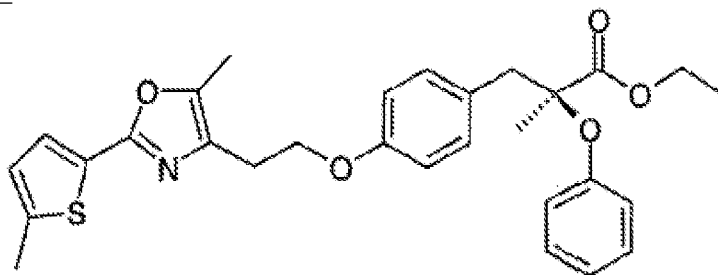
Passo F

Éster 2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico.

Uma solução de 2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etanol (1,42 g, 6,37 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL) a 0 °C foi tratada com piridina (2,0 g, 25,5 mmol, 2,0 mL), DMAP (233 mg, 1,91 mmol), e anidrido de tosilo (2,70 g, 8,28 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e, após 90 min, a solução foi filtrada através de uma camada de gel de sílica (enxaguada com CH₂Cl₂). O produto foi utilizado sem purificação adicional. MS (EI⁺) 378,1 (M+H).

Passo G

Éster etílico do ácido (S)-2-(4-{2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico.

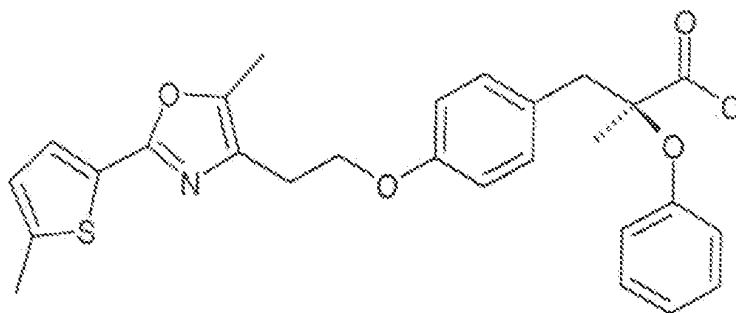


Foram combinados éster etílico do ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico (255 mg, 0,85 mmol), éster 2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (383 mg, 1,02 mmol) e Cs_2CO_3 (335 mg, 1,02 mmol) em DMF anidra (6 mL) e agitaram-se durante 16 h a 55 °C sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi então arrefecida e diluída com acetato de etilo (50 mL), e lavada com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada *in vacuo* até se obter um óleo viscoso castanho amarelado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (200 g de sílica, hexanos até EtOAc/hexanos a 25%) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor (201 mg, 47%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85-6,80 (m, 4H), 6,72 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,26 (A de Abq,

$J = 13,6$ Hz, 1H), 3,11 (B de Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,94 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (EI⁺) 505,9 (M+H); 637,8 (M+H+Cs).

Passo H

Ácido (S)-2-(4-{2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico.

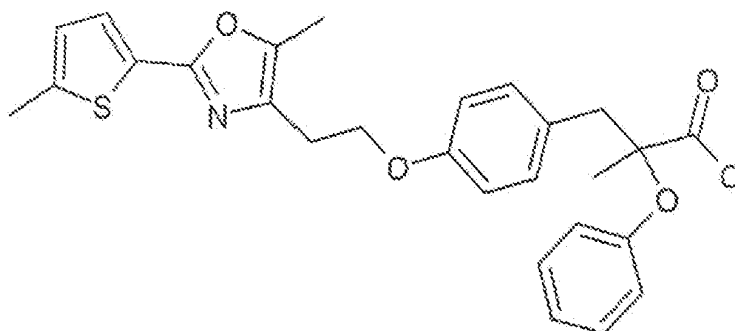


Tratou-se éster etílico do ácido (S)-2-(4-{2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico (201 mg, 0,40 mmol) em MeOH (8 mL) com NaOH a 2 N (8 mL) e aqueceu-se até 55 °C. Após 18 h, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e então acidificada com HCl a 5 N até pH = 1. A solução foi extraída com EtOAc e então as fases orgânicas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas até se obter uma espuma branca (158 mg, 81%) que foi secada numa estufa de vácuo a 50 °C durante 24 h. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz,

2H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,18 (A de Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,00 (B de Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Exemplo 89

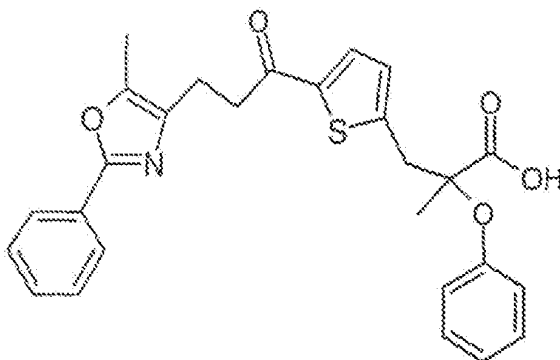
Ácido 2-(4-{2-[5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzil)-2-fenoxi-butírico.



O composto do título foi preparado da maneira do Exemplo 86 a partir do éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxipropiônico racêmico e do éster 2-[5-metil-2-5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 4H), 6,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 5H), 4,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,12 (A de Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,81 (B de Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

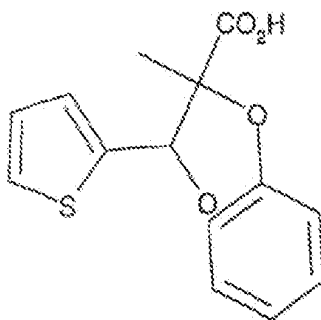
Exemplo 90

Ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico.



Passo A

Ácido 3-hidroxi-2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico.

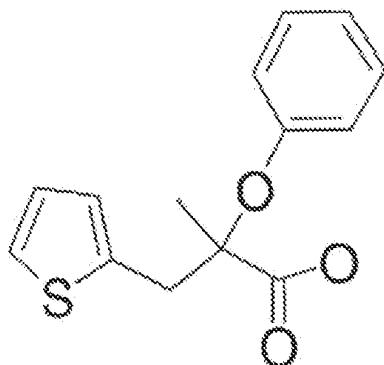


A uma solução a 2,0 M de LDA em THF/heptano/etilbenzeno (200 mL, 408 mmol) arrefecida por um banho de gelo/acetona, foi adicionada gota a gota ao longo de 30 min uma solução a 0,75 M de ácido 2-fenoxipropiónico (30,8 g, 185 mmol) em THF (250 mL), mantendo a temperatura da mistura reaccional abaixo de -10 °C. Após se ter deixado a mistura sob agitação durante 15 min, foi-lhe adicionada gota a gota uma solução a 0,75 M de 2-tiofenocarboxaldeído

(20,8 g, 185 mmol) em THF (250 mL) ao longo de 1 h, mantendo a temperatura da mistura reaccional abaixo de -5 °C. Após agitação durante 5 min a 0 °C, a análise por HPLC indicou que a reacção estava completa. A mistura reaccional foi vertida sobre água gelada (600 mL) e foi-lhe adicionado éter (500 mL). Foi-lhe adicionado hexano (1,0 L) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída adicionalmente com Et₂O:hexano (1:2) (750 mL). As fases orgânicas foram testadas em relação ao produto e depois foram descartadas. Foi adicionado acetato de etilo (500 mL) à fase aquosa, acidificou-se até pH = 2 com HCl concentrado (18 mL), e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 200 mL). A fase orgânica foi secada sobre NaCl e o solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar 50,0 g de produto em bruto. O produto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 5,37 (s, 1H), 1,40 (s, 3H); MS (EI⁻) 277,1 (M-1)⁻.

Passo B

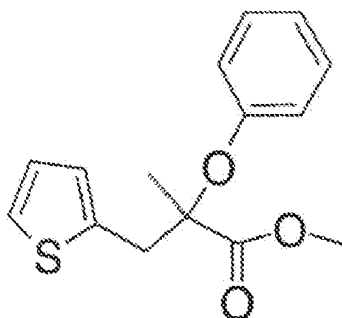
Ácido 2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico.



Foi adicionado eterato dietílico de trifluoreto de boro (68,8 g, 61,5 mL, 485 mmol) a uma solução de trietilsilano (56,4 g, 77,4 mL, 485 mmol) em 100 mL de CH_2Cl_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Foi então adicionada gota a gota uma solução de ácido 3-hidroxi-2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico (45,0 g, 162 mmol) em CH_2Cl_2 (600 mL) à solução de BF_3 ao longo de 1 h, mantendo a temperatura a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura reaccional foi agitada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. A reacção foi parada com NaOH a 1 N (aprox. 360 mL) diluiu-se com 180 mL de água e o pH foi ajustado para pH = 4,0 utilizando HCl a 1 N e NaOH a 1 N. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com CH_2Cl_2 (2 x 300 mL). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com HCl a 0,1 N (300 mL) e com água (2 x 300 mL). Foram adicionados xileno (150 mL) e NaCl e os compostos orgânicos foram concentrados até à secura para renderem 40,0 g de produto em bruto. O produto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,86-7,29 (m, 8H), 3,53 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 1,44 (s, 3H); MS (EI) 263,1 (M+H)⁺.

Passo C

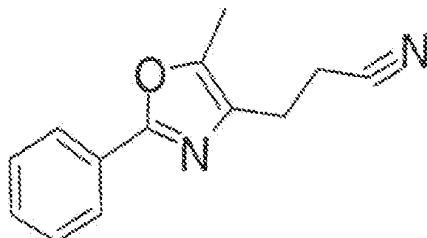
Éster metílico do ácido 2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico.



Foram adicionados, num copo de 100 mL, 1,12 g de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (MNNG) a uma solução de éter (30 mL) e KOH a 5 N (2,3 mL) e agitou-se até que cessasse a libertação de N₂. Num outro copo, foi dissolvido ácido 2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico em bruto (1,00 g) em CH₂Cl₂ (20 mL). O copo contendo a mistura éter/base foi então colocado num balão de Dewar contendo gelo seco/acetona, a fase aquosa foi congelada e a fase de éter foi decantada para o outro copo contendo a solução de ácido em bruto. Esta mistura foi então agitada durante 5 min adicionais, ao fim dos quais a HPLC indicou que a reacção estava completa. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar um óleo em bruto. A purificação por cromatografia "flash" com EtOAc:hexano (1:10) proporcionou 533 mg do produto desejado (28 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16-7,22 (m, 4H), 6,96 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 1,42 (s, 3H); MS (EI) 277,1 (M+H)⁺.

Passo D

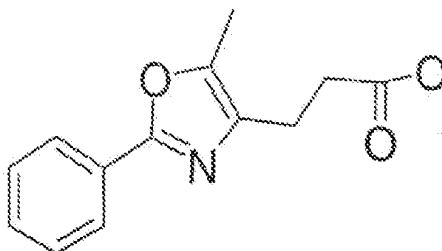
3-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionitrilo.



Combinaram-se éster 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (5,00 g, 14,0 mmol), cianeto de sódio (852 mg, 16,8 mmol), e bicarbonato de potássio (1,70 g, 16,8 mmol) e agitaram-se vigorosamente em DMSO (50 mL) a 50 °C durante 2 h, depois de um dia para o outro a 25 °C. A mistura foi então vertida sobre H₂O (50 mL) e extraída com Et₂O (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e depois lavadas com H₂O (50 mL), com NaCl saturado (50 mL), e secadas sobre NaCl. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar 2,90 g (98%) de produto na forma de um pó branco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (EI) 213,1 (M+H)⁺.

Passo E

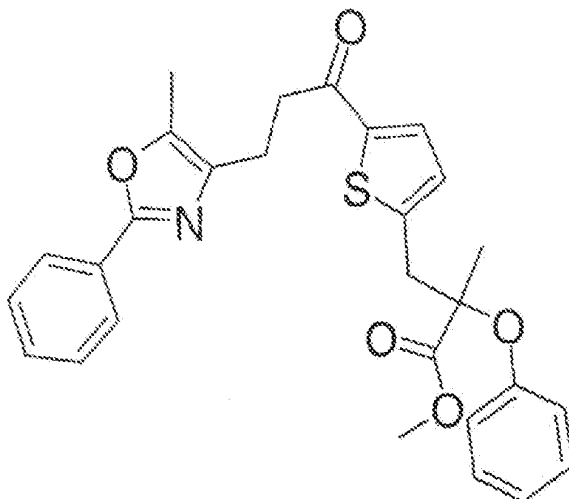
Ácido 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propiónico.



Uma mistura de 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionitrilo (3,4 g, 16,0 mmol) e HCl (10 mL) foi agitada a 95 °C durante 4,5 h. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e vertida sobre água gelada (50 mL). O produto foi extraído com uma mistura a 1:1 de Et₂O e EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (50 mL), secadas sobre NaCl, e o solvente foi removido *in vacuo* para originar 2,27 g (61 %) de ácido na forma de um sólido branco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (EI) 232,0 (M+H)⁺.

Passo F

Éster metílico do ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico.

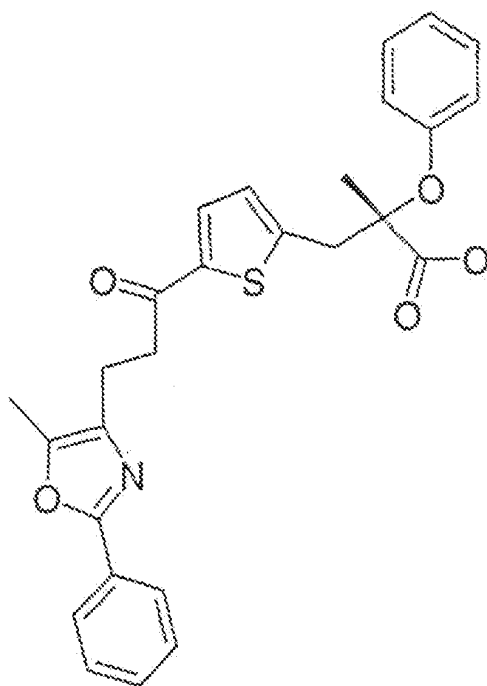


Uma amostra de ácido 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propiónico (2,27 g, 9,82 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂

anidro (20 mL) seguido da adição de uma quantidade catalítica de DMF (0,72 mL) e a adição lenta de uma solução a 2 M de cloreto de oxalilo (7,36 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h sob N₂. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o cloreto de ácido em bruto que foi então dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ anidro e então adicionado a um balão contendo éter metílico do ácido 2-metil-2-fenoxi-3-tiofen-2-il-propiónico (527167) (2,51 g, 9,11 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (10 mL) a 0 °C sob N₂. Foi-lhe então adicionada gota a gota uma solução de SnCl₄ anidra a 1,0 M (5,6 mL) a 0 °C. Após 1 h a mistura reaccional foi testada por HPLC, parecendo que tinha sido formado pouco produto. Foram adicionados outros 3,3 mL de solução de SnCl₄ e deixou-se sob agitação durante 24 h à temperatura ambiente. Quando os materiais de partida estavam consumidos, parou-se a reacção pela adição de HCl a 6 M gota a gota a 0 °C até que se formaram sólidos (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (50 mL) e o solvente foi removido para dar um óleo. Obteve-se o produto 1,31 g (30%)a seguir a uma cromatografia em coluna (gradiente de 5 % a 20 % de EtOAc em hexano): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H) , 7,56 (d, 1H) , 7,38 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,33 (d, 1H) , 3,28 (t, 2H) , 2,89 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); MS (EI) 490,2 (M+H)⁺.

Passo G

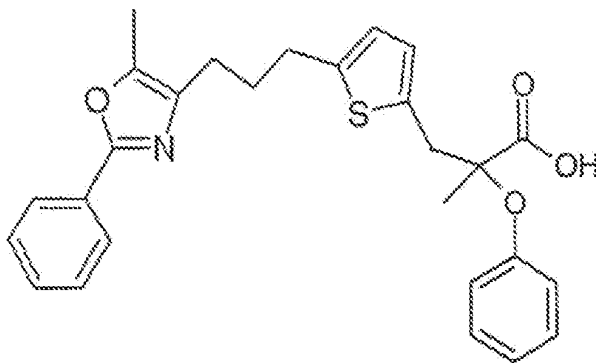
Ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico (515337).



A hidrólise, utilizando o procedimento do Exemplo 1, Passo E, proporcionou 275 mg (94 %) de produto a partir de 300 mg de éster metílico do ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,33 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); MS (EI) 476,0 (M+H) $^+$.

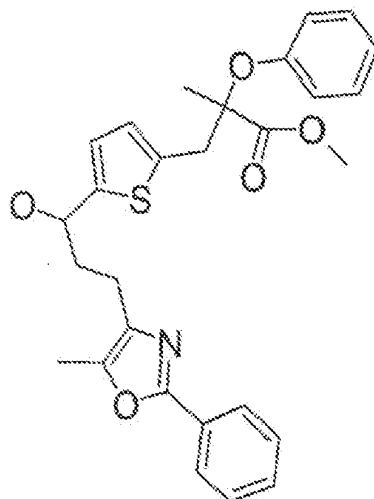
Exemplo 91

Ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico.



Passo A

Éster metílico do ácido 3-{5-[1-hidroxi-3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-metil-2-fenoxi-propiónico.

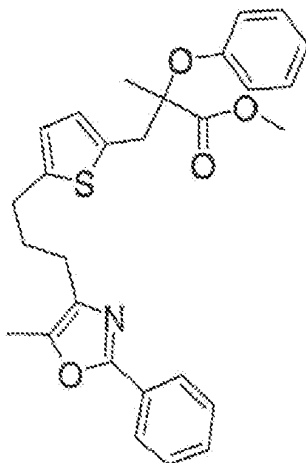


Dissolveu-se uma amostra de éster metílico do ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propionil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico (1,00 g, 2,04 mmol) em THF (40 mL) e MeOH (20 mL) e arrefeceu-se até 0 °C. Foi-

lhe adicionado boro-hidreto de sódio (115 mg, 3,06 mmol) e deixou-se sob agitação a 0 °C durante 45 min. A reacção foi monitorizada por HPLC. Após o final da reacção, foi removida a maior parte do solvente *in vacuo* e foi-lhe adicionada água (40 mL). A mistura foi acidificada com HCl a 6 N (20 mL) e agitada durante 30 min. Esta mistura aquosa foi então extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre NaCl, e o solvente foi removido *in vacuo* para dar um óleo em bruto. A cromatografia "flash" (gradiente de 20% a 40% de EtOAc em hexano) proporcionou 650 mg (65 %) do produto desejado: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,68 (d, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,42 (s, 3H); MS (EI) 492,2 (M+H)⁺.

Passo B

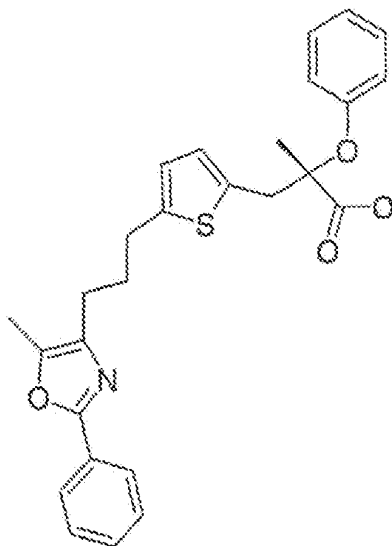
Éster metílico do ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico.



Foi adicionado eterato dietílico de trifluoreto de boro (0,49 mL, 3,89 mmol), a uma solução de trietilsilano (0,62 mL, 3,89 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) a -20 °C. Foi-lhe então adicionada gota a gota uma solução de éster metílico do ácido 3-{5-[1-hidroxi-3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-metil-2-fenoxi-propiónico (650 mg, 1,30 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) à solução de BF₃ ao longo de 1 h, mantendo a temperatura a -15 °C. A mistura reaccional foi agitada a 0 °C durante 2 h. A reacção foi parada com NaOH a 1 N (aprox. 3,6 mL) diluiu-se com 1,8 mL de água e o pH foi ajustado até pH = 4,0 utilizando HCl a 1 N e NaOH a 1 N. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com HCl a 0,1 N (30 mL) e água (2 x 30 mL). Foram adicionados xileno (15 mL) e NaCl e os compostos orgânicos foram concentrados até à secura para renderem um óleo amarelo. O produto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,60 (dd, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,43 (s, 3 H); MS (EI) 476,2 (M+H)⁺.

Passo C

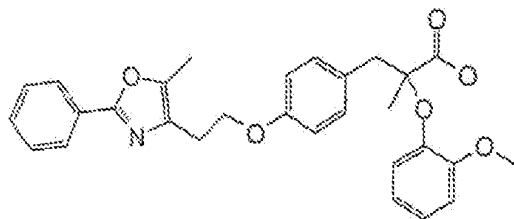
Ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico.



Dissolveu-se éster metílico do ácido 2-metil-3-{5-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-tiofen-2-il}-2-fenoxi-propiónico (400 mg) em EtOH (10 mL), e então foi-lhe adicionado NaOH a 5 N (3 mL). Esta mistura foi deixada sob agitação a 60 °C durante 1 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e então acidificada até pH = 2 pela adição gota a gota de HCl a 5 N. Esta mistura ácida foi diluída com H₂O (10 mL) e então extraída com CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre NaCl, e o solvente foi removido *in vacuo* o que proporcionou 354 mg (92 %) do ácido desejado: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,44 (s, 3H); MS (EI) 462,2 (M+H)⁺.

Exemplo 92

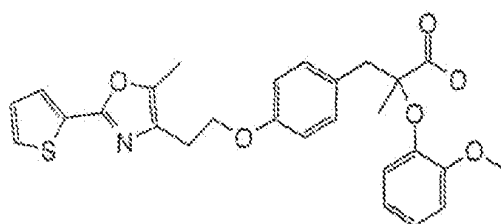
Ácido 2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico e de éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,47 (dd, 3H, $J = 5,08$ Hz, 1,96 Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,07 (td, 1H, $J = 6,65$ Hz, 1,56 Hz), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H, $J = 7,82$ Hz, 1,56 Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,30 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,10-3,04 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). MS [ES^+] m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, encontrada 488,2086.

Exemplo 93

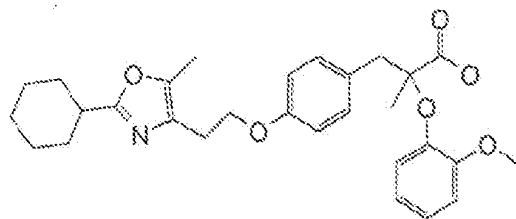
Ácido 2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.



O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico e de éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, $J = 6,65$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,30 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,08 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). MS $[\text{ES}^+]$ m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ 494,1637, encontrada 494,1640.

Exemplo 94

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico.

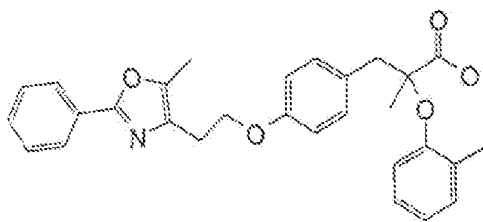


O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico e de éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-

oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, 2H, $J = 8,21$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 8,21$ Hz), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, $J = 7,82$ Hz), 4,12 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,29 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,09 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (d, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,77 (d, 2H, $J = 12,90$ Hz), 1,67 (d, 1H, $J = 11,73$ Hz), 1,50 (q, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,37-1,21 (m, 5H). MS $[\text{ES}^+]$ m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ 494,2543, encontrada 494,2562.

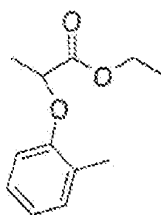
Exemplo 95

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-o-toliloxi-propiónico.



Passo A

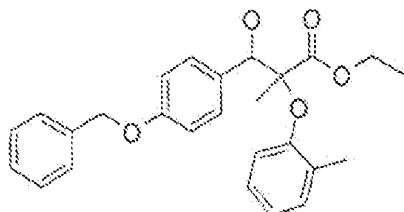
Éster etílico do ácido 2-o-toliloxi-propiónico.



Foi adicionado carbonato de cézio (53,86 g, 165,3 mmol) a uma solução de 2-cresol (10,0 g, 92,5 mmol) em DMF anidra (500 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Após cinco minutos, foi-lhe adicionado gota a gota rapidamente 2-bromopropionato de etilo (16,7 mL, 92,5 mmol, $d = 1,394$) e a mistura resultante foi deixada sob agitação a 90 °C durante 18 h. A mistura reaccional foi diluída com éter dietílico, e depois extraída duas vezes com HCl a 1 N e duas vezes com água. A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título (19,7 g, 100%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16 (d, 1H, $J = 7,43$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J = 7,43$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 7,48$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 7,43$ Hz), 4,75 (q, 1H, $J = 6,65$ Hz), 4,23 (q, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,30 (s, 3H), 1,64 (dd, 3H, $J = 7,04$ Hz, 0,78 Hz), 1,26 (td, 3H, $J = 7,04$ Hz, 0,78 Hz). $R_f = 0,37$ em éter em hexanos a 25%.

Passo B

Éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metil-2-*o*-toliloxi-propiónico.

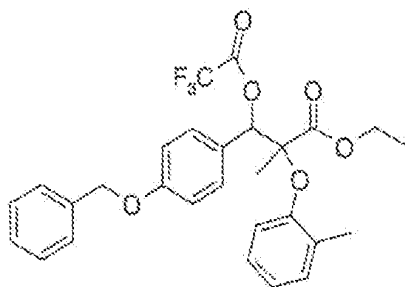


Uma solução de LDA (34,9 mL, 52,4 mmol, a 1,5 M em ciclo-hexano) em THF anidro (60 mL) foi arrefecida até -78 °C num banho de gelo seco/acetona e foi adicionada a

uma solução de éster etílico do ácido 2-*o*-toliloxi-propiónico em THF anidro (60 mL) também arrefecida até -78 °C sob uma atmosfera de azoto. Após cinco minutos, foi-lhe adicionado numa porção 4-benziloxibenzaldeído (5,56 g, 26,2 mmol). Após agitação durante um minuto, a reacção foi parada com ácido acético (5 mL, 87,4 mmol, $d = 1,049$) e com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (50 mL). A mistura bifásica foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi diluída com éter dietílico (1 L). A fase orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO_4 , e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo em hexanos a 13%) para proporcionar uma mistura de diastereómeros do composto do título (6,36 g, 54%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,32 (m, 6H), 7,16-6,82 (m, 5H), 6,9,74-6,66 (m, 2H), 5,16 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,22-1,17 (m, 3H). $R_f = 0,25$ em acetato de etilo em hexanos a 25%.

Passo C

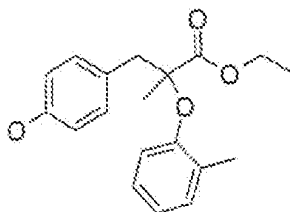
Éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metil-2-*o*-toliloxi-propiónico.



Arrefeceu-se até 0 °C éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico (6,36 g, 15,7 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (140 mL) e tratou-se com piridina (13 mL, 157,2 mmol, d = 0,987). Foi-lhe adicionado gota a gota anidrido trifluoroacético (6,7 mL, 47,2 mmol, d = 1,487), e a mistura foi agitada durante 2 h, aquecendo gradualmente até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com éter dietílico e lavada com HCl a 1 N, e depois com água. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para produzir o composto do título (7,4 g, 91 %) que foi utilizado sem purificação. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,31 (m, 7H), 7,11 (d, 1H, *J* = 7,43 Hz), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,91 (t, 1H, *J* = 7,43 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* = 8,21 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (td, 3H, *J* = 7,04 Hz, 0,78 Hz). R_f = 0,55 em acetato de etilo em hexanos a 25%.

Passo D

Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico.

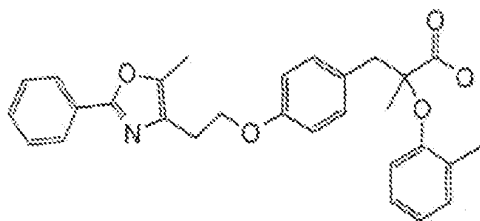


Dissolveu-se éster etílico do ácido 3-(4-ben-

ziloxi-fenil)-2-metil-2-o-toliloxi-3-(2,2,2-trifluoro-acetoxi)-propiónico (7,4 g, 14,3 mmol) em acetato de etilo (300 mL), tratou-se com paládio em carbono a 5% (7,4 g), e agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio durante 96 h. A suspensão foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título (4,8 g, 100%) na forma de um óleo amarelo opaco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, 1H, $J = 7,82$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 8,60$ Hz), 7,01 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,72 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 7,82$ Hz), 5,96 (s, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,26 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,17 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). MS $[\text{ES}^+]$ m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 332,1862, encontrada 332,1860.

Passo E

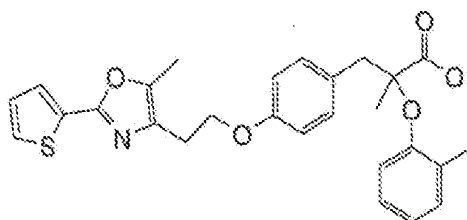
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico.



2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico em etanol secado por crivo de 4A (2 mL). A mistura resultante foi agitada a 80 °C sob uma atmosfera de azoto durante 18 h, e depois foi diluída com etanol (2 mL). Foi-lhe adicionado NaOH a 5 N (0,5 mL), e então a mistura reaccional foi sujeita a refluxo durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo*, diluída com HCl a 1 N, e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi secada através um cartucho Varian ChemElut, concentrada *in vacuo*, e purificada por LCMS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,92 (m, 2H), 7,40 (t, 3H, *J* = 3,13 Hz), 7,12 (d, 2H, *J* = 6,65 Hz), 7,06 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz), 6,91 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz), 6,80 (t, 4H, *J* = 6,65 Hz), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,65 Hz), 3,25 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 3,19 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 2,98 (t, 2H, *J* = 6,65 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS [ES⁺] *m/z* massa exacta calculada para C₂₉H₃₀NO₅ 472,2124, encontrada 472,2129.

Exemplo 96

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-*o*-toliloxi-propiónico.

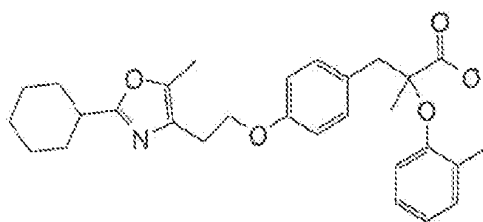


O composto do título foi preparado utilizando o

Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico e de éster 2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (dd, 1H, $J = 3,91$ Hz, 1,17 Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 3,91$ Hz, 1,17 Hz), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,91 (t, 1H, $J = 7,43$ Hz), 6,82-6,77 (m, 3H), 4,15 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,94 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). MS $[\text{ES}^+]$ m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 478,1688, encontrada 478,1676.

Exemplo 97

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico.

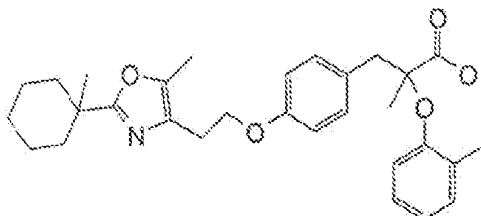


O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico e de éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,06 (t, 1H,

$J = 7,82$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,38-1,21 (m, 5H). MS $[ES^+]$ m/z massa exacta calculada para $C_{29}H_{36}NO_5$ 478,2593, encontrada 478,2611.

Exemplo 98

Ácido 2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-o-toliloxi-propiónico.

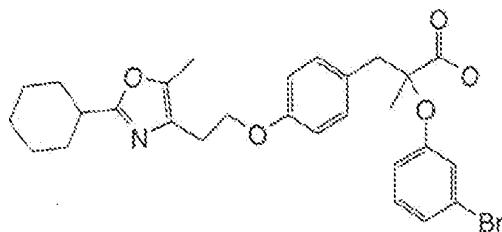


O composto do título foi preparado utilizando o Procedimento Padrão representativo (E) a partir de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico e de éster 2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,91 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 6,76 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,10 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,06 (m,

2H), 1,54-1,48 (m, 8H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,27 (s, 3H). MS (EI⁺) 492 (M+H)⁺, [EI⁻] 490 (M-H)⁺.

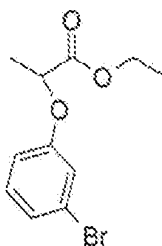
Exemplo 99

Ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-propiónico.

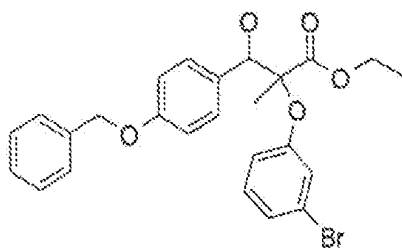


Adicionou-se carbonato de céσιο (57,8 g, 177,4 mmol) a uma solução de 3-bromofenol (10,23 g, 59,1 mmol) em DMF anidra (500 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Após cinco minutos, foi-lhe adicionado rapidamente gota a gota 2-bromopropionato de etilo (7,7 mL, 59,1 mmol, d = 1,394) e a mistura resultante foi deixada sob agitação a 90 °C durante 18 h. A mistura reaccional foi diluída com

éter dietílico e extraída duas vezes com HCl a 1 N e três vezes com água. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (éter em hexanos a 25%) para proporcionar o composto do título (14,8 g, 97%) na forma de um óleo amarelo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13-7,07 (m, 3H), 7,02-7,13 (m, 1H), 6,79 (dt, 1H, *J* = 7,63 Hz, 2,35 Hz), 4,70 (q, 1H, *J* = 6,75 Hz), 4,23 (q, 2H, *J* = 3,52 Hz), 1,60 (d, 3H, *J* = 7,04 Hz), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,04 Hz). R_f = 0,36 em éter em hexanos a 25%.

Passo B

Éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(3-bromo-fenoxi)-3-hidroxi-2-metil-propiónico.

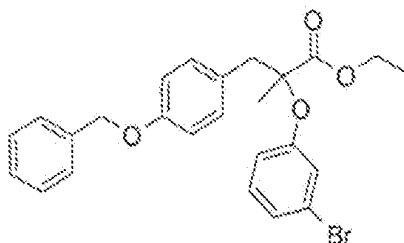


Uma solução de LDA (39,7 mL, 59,5 mmol, em ciclo-hexano a 1,5 M) em THF anidro (90 mL) foi arrefecida até -78 °C num banho de gelo seco/acetona e adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-propiónico em THF anidro (90 mL) também arrefecida a -78 °C sob uma atmosfera de azoto. Após cinco minutos, foi-lhe adicionado numa porção 4-benziloxibenzaldeído (6,3 g, 29,8 mmol). Após agitação durante um minuto, a reacção foi

parada com ácido acético (5,7 mL, 99,2 mmol, $d = 1,049$) e com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (80 mL). A mistura bifásica foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi diluída com éter dietílico (1 L). A fase orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO_4 , e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo em hexanos a 17%) para proporcionar uma mistura de diastereómeros do éster etílico do ácido 3-(4-benziloxifenil)-2-(3-bromo-fenoxi)-3-hidroxi-2-metil-propiónico (10,0 g, 62%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,28 (m, 6H), 7,19-7,00 (m, 3H), 6,95 (dd, 2H, $J = 6,75$ Hz, 1,76 Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 6,45$ Hz, 1,47 Hz), 5,21-5,02 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,08 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 3,39 (s, 1H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). $R_f = 0,22$ em acetato de etilo em hexanos a 25%.

Passo C

Éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(3-bromo-fenoxi)-2-metil-propiónico.

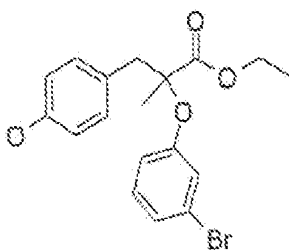


Adicionou-se lentamente éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(3-bromo-fenoxi)-3-hidroxi-2-metil-propiónico (10,0 g, 20,7 mmol) a uma solução a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ de

triethylsilano (9,9 mL, 62,0 mmol, $d = 0,728$) e éterato de trifluoreto de boro (15,3 mL, 124,0 mmol, $d = 1,154$) em CH_2Cl_2 anidro (370 mL). A mistura foi agitada durante 6 h, aquecendo gradualmente até 0 °C. A reacção foi parada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , concentrada *in vacuo*, e purificada por cromatografia em coluna "flash" para proporcionar o composto do título (3,7 g, 38%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,94 (dt, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,78 (dt, 1H, $J = 7,82$ Hz, 2,35 Hz), 4,23 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 3,28 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 1,45 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). $R_f = 0,46$ em acetato de etilo em hexanos a 25%.

Passo D

Éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico.

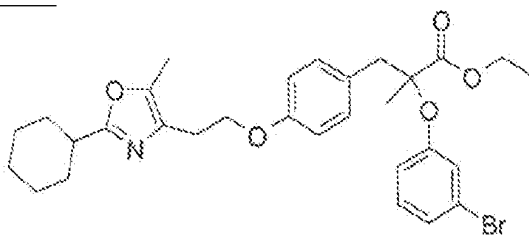


Dissolveu-se éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-(3-bromo-fenoxi)-2-metil-propiónico (3,7 g, 7,8 mmol) em etanol (140 mL), tratou-se com paládio em carbono a 5% (0,37 g), e agitou-se sob uma atmosfera de

hidrogénio durante 2 h. A suspensão foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo em hexanos a 25%) para proporcionar uma mistura do composto do título e de éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico na forma de um óleo amarelo claro (2,8 g, 94%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-6,94 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 3H), 5,12 (s, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,06 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 3H). MS $[\text{EI}^-]$ 377 (M-H) $^+$. $R_f = 0,24$ em acetato de etilo em hexanos a 25%.

Passo E

Éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.

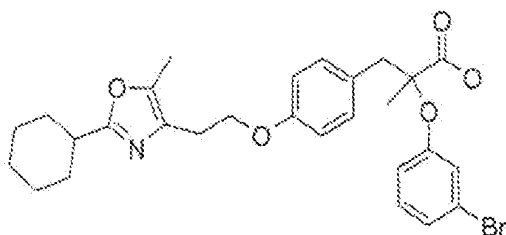


Adicionou-se carbonato de cézio (2,98 g, 9,2 mmol) a uma solução de éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-propiónico, éster etílico do ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-metil-2-fenoxi-propiónico, e de éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico em DMF (60 mL). A mistura

resultante foi agitada a 65 °C sob uma atmosfera de azoto durante 18 h, depois foi diluída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com HCl a 1 N e água, secada sobre MgSO_4 , concentrada *in vacuo*, e purificada por cromatografia em coluna "flash" (acetona em hexanos a 9%) para proporcionar uma mistura não separada de éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico (3,3 g, 80%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-6,92 (m, 5H), 6,81-6,69 (m, 3H), 4,20-4,10 (m, 5H), 3,22 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,10 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,84 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,66 (tt, 1H, $J = 11,73$ Hz, 3,52 Hz), 2,21 (s, 3H), 2,01 (d, 2H, $J = 13,30$ Hz), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,66 (d, 1H, $J = 11,73$ Hz), 1,55-1,17 (m, 6H). MS $[\text{EI}^+]$ 571 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Passo F

Ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.

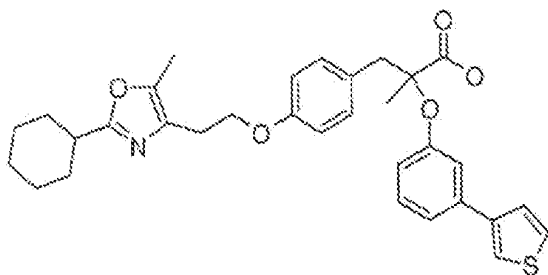


Adicionou-se NaOH a 5 N (0,5 mL) a uma solução de

éster etílico do ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico em etanol (4 mL). A mistura resultante foi sujeita a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 2 h, e depois arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo*, diluída com HCl a 1 N, e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi secada através de um cartucho Varian ChemElut, concentrada *in vacuo*, e purificada por LCMS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (m, 5H), 6,90-6,76 (m, 3H), 4,12 (t, 2H, *J* = 6,26 Hz), 3,22 (d, 1H, *J* = 13,69 Hz), 3,10 (d, 1H, *J* = 13,69 Hz), 2,95 (t, 2H, *J* = 6,26 Hz), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (d, 2H, *J* = 13,30 Hz), 1,79 (d, 2H, *J* = 12,90 Hz), 1,69 (d, 1H, *J* = 13,30 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,58-1,21 (m, 4H). MS [EI⁺] 543 (M+H)⁺.

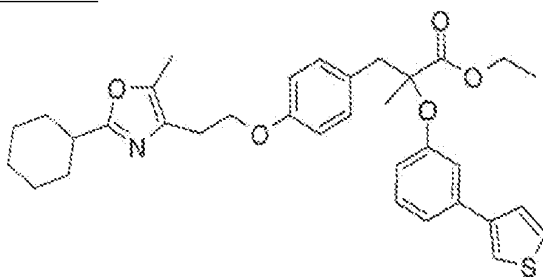
Exemplo 100

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-tiofen-3-il-fenoxi)-propiónico.



Passo A

Éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-tiofen-3-il-fenoxi)-propiónico.

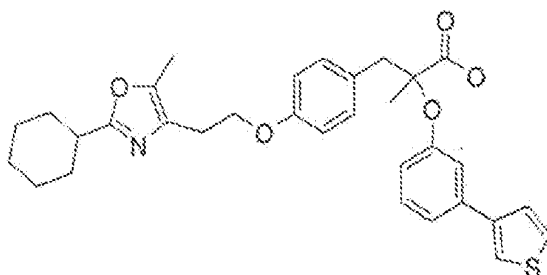


Adicionou-se acetato de paládio (8 mg, 0,04 mmol) a uma solução de ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico (0,204 g, 0,36 mmol), ácido tiofeno-3-borónico (91 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (19 mg, 0,07 mmol), e fluoreto de potássio (51 mg, 1,07 mmol) em THF anidro (3 mL). Sujeitou-se a mistura reaccional a refluxo durante 18 h sob uma atmosfera de azoto. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com acetato de etilo e lavou-se com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, concentrada *in vacuo*, e purificada por cromatografia em coluna "flash" (acetona em hexanos a 9%) para proporcionar uma mistura do composto do título e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico (70 mg, 34%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,19 (m, 5H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,60 Hz), 7,07 (m, 1H), 6,80 (2H, *J* = 8,60 Hz), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, *J* = 7,04 Hz),

4,12 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (d, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,67 (h, 1H, $J = 11,73$ Hz), 1,59 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz). MS $[EI^+]$ 574 $(M+H)^+$, $R_f = 0,08$ em acetato de etilo em hexanos a 9%.

Passo B

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-tiofen-3-il-fenoxi)-propiónico.

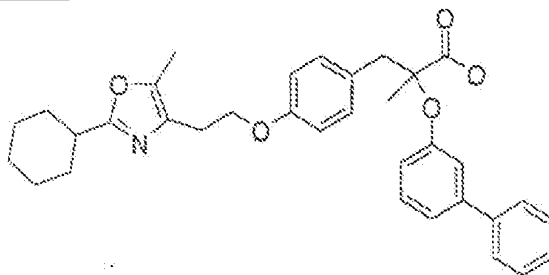


Adicionou-se NaOH a 5 N (0,5 mL) a uma solução de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-tiofen-3-il-fenoxi)-propiónico e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico em etanol (4 mL). A mistura resultante foi sujeita a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 2 h, depois foi arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo*, diluída com HCl a 1 N, e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi

secada através de um cartucho Varian ChemElut, concentrada *in vacuo*, e purificada por LCMS. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (d, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,77 (d, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,67 (d, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,37-1,19 (m, 2H). MS $[\text{ES}^+]$ m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ 546,2314, encontrada 546,2308.

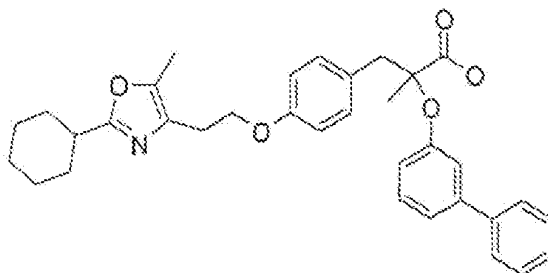
Exemplo 101

Éster etílico do ácido 2-(bifenil-3-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.



Passo A

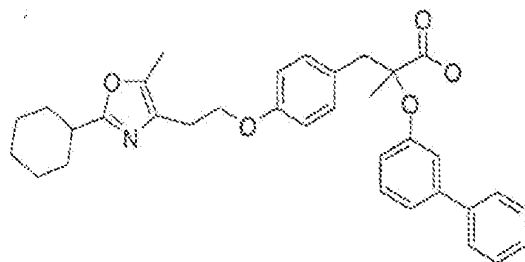
Éster etílico do ácido 2-(bifenil-3-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.



Adicionou-se acetato de paládio (8 mg, 0,04 mmol) a uma solução de ácido 2-(3-bromo-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico (0,204 g, 0,36 mmol), ácido tiofeno-3-borónico (91 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (19 mg, 0,07 mmol), e fluoreto de potássio (51 mg, 1,07 mmol) em THF anidro (3 mL). Sujeitou-se a mistura reaccional a refluxo durante 18 h sob uma atmosfera de azoto. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com acetato de etilo e lavou-se com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, concentrou-se *in vacuo*, e purificou-se por cromatografia em coluna "flash" (acetona em hexanos a 9%) para proporcionar uma mistura do composto do título e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxipropiónico. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, *J* = 7,04 Hz), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz), 7,35-7,13 (m, 6H), 7,08-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 4H), 4,22-4,13 (m, 4H), 3,26 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 3,14 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 2,87-2,66 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, *J* = 11,23 Hz), 1,80 (m, 10H), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,04 Hz). MS [EI⁺] 568 (M+H)⁺. R_f = 0,14 em acetona em hexanos a 25%.

Passo B

Ácido 2-(bifenil-3-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico.



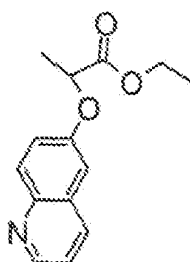
Adicionou-se NaOH a 5 N (0,5 mL) a uma solução de éster etílico do ácido 2-(bifenil-3-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico e de éster etílico do ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico em etanol (4 mL). A mistura resultante foi sujeita a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 2 h, e então foi arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo*, diluída com HCl a 1 N, e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi secada através de um cartucho Varian ChemElut, concentrada *in vacuo*, e purificada por LCMS. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, 2H, *J* = 7,82 Hz), 7,41 (t, 2H, *J* = 7,04 Hz), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, 3H, *J* = 8,21 Hz), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,60 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 8,60 Hz), 4,13 (t, 2H, *J* = 5,47 Hz), 3,26 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 3,14 (d, 1H, *J* = 14,08 Hz), 2,95 (t, 3H, *J* = 5,47 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,00 (d, 2H, *J* = 12,51 Hz), 1,79 (d, 2H, *J* = 13,30 Hz), 1,70-1,21 (m, 8H). MS [EI⁺] 540 (M+H)⁺.

Exemplo 104

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.

Passo A

Éster etílico do ácido 2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.

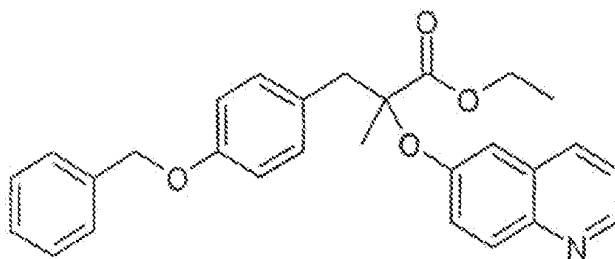


Uma mistura de éster etílico do ácido 2-bromo-propiónico (14,6 mL, 0,112 mol), quinolin-6-ol (16,3 g, 0,112 mol) e de Cs_2CO_3 (44 g, 0,135 mol) em 500 mL de DMF foi aquecida até 90 °C de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e diluída com Et_2O (500 mL). A fase orgânica foi lavada com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. As fases aquosas combinadas foram então extraídas com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O material em bruto foi purificado por cromatografia ($R_f = 0,3$ em hexanos/acetona = 1:1) para dar 22 g do composto do título na forma de um óleo amarelo

claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (dd, 1H, $J = 4,0$, 0,8 Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 9,4$, 3,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 8,6$, 4,2 Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 4,89 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,27-4,20 (m, 2H), 1,69 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Passo B

Éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.

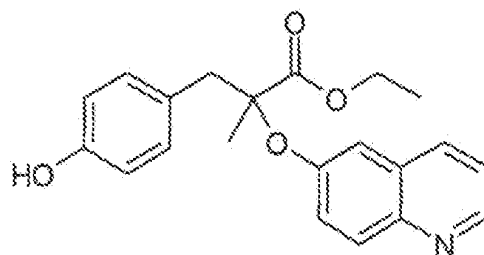


Foi canulada uma solução de éster etílico do ácido 2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico (8,61 g, 0,035 mol) em 65 mL de THF seco para uma solução de LDA (42 mL, solução a 1,5 M em THF) em 65 mL de THF seco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução resultante foi deixada repousar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 min. Foi-lhe adicionado 4-benziloxibenzaldeído sólido (6,71 g, 0,032 mol) e a mistura resultante foi deixada repousar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min até que todo o sólido se dissolveu na solução. A reacção foi então parada com AcOH (6,03 mL, 0,105 mol) em 60 mL de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi então diluída com Et_2O e lavada com NH_4Cl saturado, com

água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado por cromatografia para dar 2,75 g de éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico com um rendimento de 86%. Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-3-hidroxi-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico (6,01 mmol), ácido trifluoroacético (2,8 mL, 36,1 mmol), trietilsilano (5,8 mL, 36,1 mmol) em 80 mL de dicloroetano foi aquecida até refluxo durante 50 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com Et_2O e lavada com NaHCO_3 saturado, com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (MeOH em CH_2Cl_2 a 5%) para dar 86% do composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (dd, 1H, $J = 4,4, 1,6$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,45-7,32 (m, 7H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 5,06 (s, 2H), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,38, 3,18 (ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 1,53 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). MS(ES^+) m/z massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (M+1) 442, encontrada 442.

Passo C

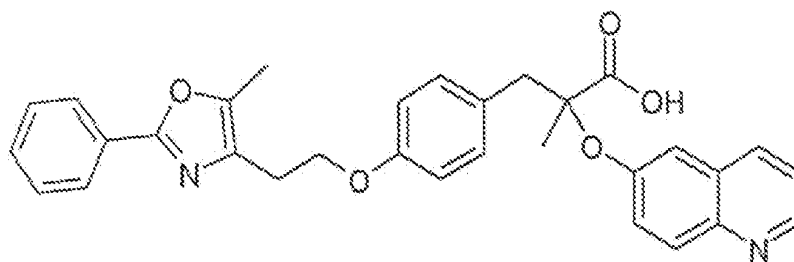
Éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.



Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-benziloxi-fenil)-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico (2,65 g, 6,0 mmol) em 100 mL de EtOH com Pd/C a 5% (530 mg, 20% em peso) foi deixada repousar sob 1 atm de H₂ durante 6 h. O catalisador foi retirado por filtração e o solvente orgânico foi removido sob vácuo. O resíduo foi então dissolvido em 200 mL de tolueno. Foram-lhe adicionadas 530 mg de Pd/C a 10%. A mistura foi aquecida até refluxo sob ar de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e o catalisador foi removido por filtração. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o material em bruto foi limpo para o passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (dd, 1H, *J* = 4,0, 1,4 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,38 (dd, 1H, *J* = 8,4, 4,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 9,2, 2,8 Hz), 7,09 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,03 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 6,83 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,22 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,35, 3,13 (ABq, 2H, *J* = 13,6 Hz), 1,52 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz). MS (ES⁺) *m/z* massa calculada para C₂₁H₂₂NO₄ (M+1) 352, encontrada 352.

Passo D

Ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.

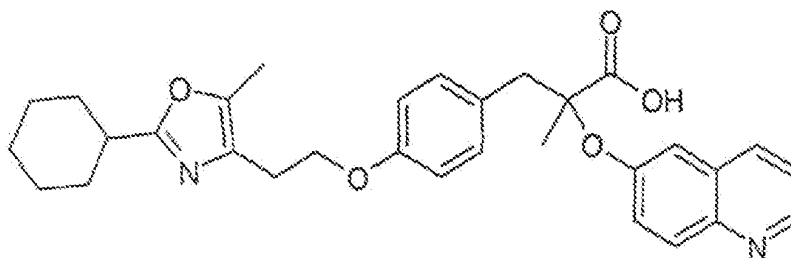


Uma solução de éster 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (94 mg, 0,26 mmol), éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico (77,3 mg, 0,22 mmol) e de K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol) em 2 mL de EtOH foi aquecida até 80 °C de um dia para o outro. Então foi-lhe adicionado NaOH a 5 N (0,26 mL, 1,3 mmol) e a mistura reaccional repousou à mesma temperatura durante 2 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente orgânico foi removido sob vácuo. O resíduo foi então dissolvido em CH_2Cl_2 e HCl a 1 N. A fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (2 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por MS/LC para dar o composto do título na forma de um sólido branco (55,6 mg, 50%). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,38-

7,32 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,29, 3,11 (ABq, 2H, $J = 13,4$ Hz), 2,90 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,33 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $C_{31}H_{29}N_2O_5$ (M+1) 509,2076, encontrada 509,2095.

Exemplo 105

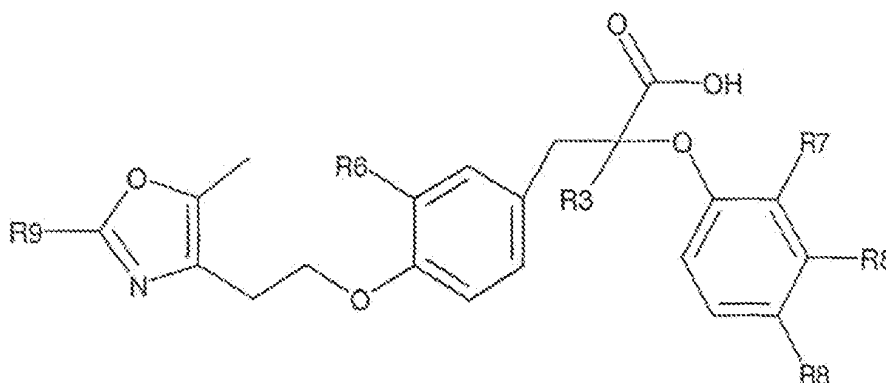
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.



Uma solução de éster 2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (96 mg, 0,26 mmol), éster etílico do ácido 3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico (77,3 mg, 0,22 mmol) e K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol) em 2 mL de EtOH foi aquecida até 80 °C de um dia para o outro. Então foi-lhe adicionado NaOH a 5 N (0,26 mL, 1,3 mmol) e a mistura reaccional repousou à mesma temperatura durante 2 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente orgânico foi removido sob vácuo. O resíduo foi então dissolvido em CH_2Cl_2 e HCl a 1 N. A fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (2 x). AS fases

orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por MS/LC para dar o composto do título na forma de um sólido branco (54,5 mg, 48%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (dd, 1H, $J = 4,0, 1,6$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,2, 4,2$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 5,2, 2,8$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,15, 6,82 (ABq, 4H, $J = 8,6$ Hz), 4,08 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,29, 3,11 (ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 2,76 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,46-1,14 (m, 5H), 1,42 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z massa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ (M+1) 515,2546, encontrada 515,2567.

Foram sintetizados compostos adicionais da presente invenção, tendo a fórmula estrutural apresentada abaixo, por métodos similares aos descritos nos exemplos anteriores.



Estes compostos adicionais estão complementarmente exemplificados no quadro seguinte.

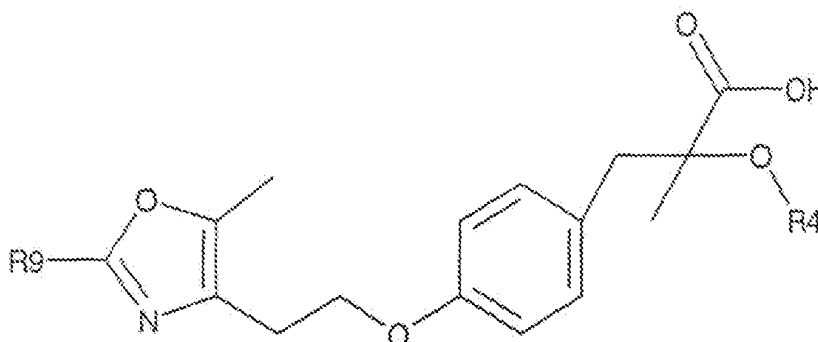
Quadro I

Exemplo	R ₉	R ₆	R ₃	R ₇	R ₈ <i>meta</i>	R ₈ <i>para</i>
92	fenilo	H	CH ₃	H	H	OCH ₃
93	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	<i>t</i> -butilo	H
94	fenil-butilo	H	CH ₃	H	H	H
95	fenilo	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
97	fenetilo	H	CH ₃	H	H	H
98	fenetilo	H	CH ₃	H	H	<i>t</i> -butilo
99	fenetilo	H	CH ₃	H	H	F
100	fenetilo	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
101	fenetilo	H	CH ₃	H	CH ₃	H
102	fenetilo	H	CH ₃	H	CH ₃	H
103	fenetilo	H	CH ₃	H	H	CF ₃
104	fenetilo	H	CH ₃	H	F	H
105	fenetilo	H	CH ₃	H	H	Cl
106	fenetilo	H	C ₂ H ₅	H	H	H
107	fenetilo	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
108	benzilo	H	CH ₃	H	H	F
109	benzilo	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
110	benzilo	H	CH ₃	H	CH ₃	H
111	benzilo	H	CH ₃	H	CF ₃	H
112	benzilo	H	CH ₃	H	H	CF ₃
113	benzilo	H	CH ₃	H	F	H
114	benzilo	H	CH ₃	H	H	Cl
115	benzilo	H	C ₂ H ₅	H	H	H
116	benzilo	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
117		H	CH ₃	H	H	H

(continuação)

Exemplo	R ₉	R ₆	R ₃	R ₇	R ₈ <i>meta</i>	R ₈ <i>para</i>
118		H	CH ₃	H	H	H
119	1-metil-ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	H	CF ₃
120	3-tienilo	H	CH ₃	H	H	H
121	fenilo	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
122	2-tienilo	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
123	ciclo-hexilo	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
124		H	CH ₃	H	H	CH ₃
125	fenilo	H	CH ₃	CH ₃	H	H
126	2-tienilo	H	CH ₃	CH ₃	H	H
127	ciclo-hexilo	H	CH ₃	CH ₃	H	H
128	1-metil-ciclo-hexilo	H	CH ₃	CH ₃	H	H
130		H	CH ₃	H	H	CF ₃
131	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	H	<i>t</i> -butilo
133	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	3-tienilo	H
134	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	fenilo	H
135	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	Br	H
136	ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	H	<i>t</i> -butilo
137	fenilo	H	CH ₃	H	Cl	H
138	2-tienilo	H	CH ₃	H	Cl	H
139	1-metil-ciclo-hexilo	H	CH ₃	H	Cl	H
140	1-metil-ciclo-hexilo	H	CH ₃	F	H	H

Foram também sintetizados outros compostos da presente invenção, tendo a fórmula estrutural apresentada abaixo, por métodos similares aos descritos nos exemplos anteriores.



Estes compostos adicionais estão complementarmente exemplificados no quadro seguinte.

Quadro II

Exemplo	R ₉	R ₄
141	fenilo	quinolilo
142	2-tienilo	quinolilo
143	ciclo-hexilo	quinolilo
144	fenilo	1,2,3,4-tetra-hidronaftilo
145	ciclo-hexilo	1,2,3,4-tetra-hidronaftilo
146	1-metil-ciclo-hexilo	1,2,3,4-tetra-hidronaftilo
147	fenilo	piridilo

Estudos de Ligação e de Co-transfecção.

A potência *in vitro* dos compostos na modulação dos receptores PPAR α e PPAR γ foi determinada pelos procedimentos detalhados abaixo. A ligação dependente de ADN (ligação ABCD) foi levada a cabo utilizando tecnologia SPA com receptores PPAR. Foram utilizados agonistas dos receptores PPAR α e PPAR γ marcados com trítio como radioligandos para serem geradas curvas de deslocação e valores de IC₅₀ com compostos da invenção. Foram levadas a cabo dosagens de co-transfecção em células CV-1. O plasmídeo repórter continha uma acilo-CoA oxidase (AOX) PPRE e um promotor TK a montante do cADN da luciferase do repórter. Foram expressos constitutivamente PPARs e RXR α apropriados utilizando plasmídeos contendo o promotor CMV. Para o PPAR α e o PPAR β , foi um problema a interferência pelo PPAR γ endógeno em células CV-1. De forma a eliminar tal interferência, foi utilizado um sistema quimérico GAL4 no qual o domínio de ligação ao ADN do PPAR transfectado foi substituído pelo do GAL4, e o elemento da resposta do GAL4 foi utilizado no lugar da AOX PPRE. A eficácia da co-transfecção foi determinada em relação a moléculas de referência agonistas do PPAR α e do PPAR γ . As eficácias foram determinadas por ajustamento computadorizado a uma curva concentração-resposta, ou em alguns casos a uma única concentração elevada de agonista (10 μ M). Para os estudos de ligação ou de co-transfecção com receptores diferentes dos PPARs, foram levadas a cabo dosagens similares utilizando ligandos, receptores, estruturas de repórteres, etc. apropriados para o receptor específico.

Estes estudos foram levados a cabo para avaliar a capacidade de compostos da invenção para se ligarem a e/ou activarem vários factores de transcrição nucleares, particularmente o huPPAR α ("hu" indica "humano") e o huPPAR γ . Estes estudos proporcionaram dados *in vitro* relativos à eficácia e selectividade de compostos da invenção. Além disso, os dados de ligação e de co-transfecção para compostos da invenção foram comparados com dados correspondentes de compostos comercializados que actuam quer no huPPAR α quer no huPPAR γ .

No Quadro III são comparados os dados de ligação e de co-transfecção para compostos representativos da invenção com dados correspondentes de compostos de referência.

Quadro III

Comparação entre valores de IC₅₀ de ligação e dados de eficácia da co-transfecção de compostos da invenção e de compostos de referência.				
Exemplo	huPPARα		huPPARγ	
	IC₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)	IC₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)
1	40	70	10	79
2	1250	59	476	400
3	22	70	7	74
4	39	80	9	63

(continuação)

Comparação entre valores de IC₅₀ de ligação e dados de eficácia da co-transfecção de compostos da invenção e de compostos de referência.				
Exemplo	huPPARα		huPPARγ	
	IC₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)	IC₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)
5	542	65	170	75
6	23	72	7	70
7	27	82	58	72
8	63	54	24	75
9	41	61	11	73
17	68	129	67	105
18	72	102	60	112
19	85	64	80	23
22	70	51	85	12
23	63	40	81	17
25	73	95	70	106
27	75	46	76	15
29	116	65	48	82
31	53	63	19	73
34	91	112	77	76
35	66	78	79	21
36	72	70	88	21
40	50	77	10	110
41	66	49	109	11
44	157	54	159	73
49	175	63	655	58
51	64	152	80	48

(continuação)

Comparação entre valores de IC ₅₀ de ligação e dados de eficácia da co-transfecção de compostos da invenção e de compostos de referência.				
Exemplo	huPPAR α		huPPAR γ	
	IC ₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)	IC ₅₀ (nM)	Eficácia de CTF (%)
52	62	108	76	61
58	60	149	66	41
61	64	52	84	12
62	58	101	79	35
64	67	50	112	11
65	71	46	82	24
67	61	34	65	11
71	78	142	81	50
76	76	63	83	24
78	75	52	89	17
80	76	84	80	30
86	55	24	72	7
88	58	61	16	78
91	215	47	51	62
Troglitazona	94500	0	1180	80
Ácido Fenofíbrico	68000	16	125000	0

Avaliação do Nível de Triglicéridos e de Colesterol em Ratinhos Transgênicos HuapoAI.

Alojaram-se ratinhos com de cinco a seis semanas de idade, transgênicos para o apoAI humano [C57Bl/6-tgn

(apoal) lrub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME], a cinco por gaiola (10" x 20" x 8" com cama de lascas de choupo) com comida (Purina 5001) e água disponíveis a todo o tempo. Após um período de aclimação de 2 semanas, identificaram-se os animais individualmente com anilhas nas orelhas, pesaram-se e distribuíram-se por grupos com base no peso corporal. Começando na manhã seguinte, os ratinhos foram doseados diariamente por sonda esofágica durante 7 dias utilizando uma agulha de alimentação descartável com curvatura de 1½", de tamanho 20 (Popper & Sons). Os tratamentos eram constituídos por compostos do teste (30 mg/kg), um controlo positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) ou veículo [carboximetilcelulose a 1% (p/v)/ Tween 80 a 0,25% (p/v); 0,2 ml/ratinho]. Antes do final no dia 7, os ratinhos foram pesados e doseados. Três horas após a dosagem os animais foram anestesiados por inalação de isoflurano (2-4%; Abbott Laboratories, Chicago, IL) e obteve-se sangue por via de punção cardíaca (0,7-1,0 mL). O sangue completo foi transferido para tubos de separação do soro sanguíneo (Vacutainer SST), gelado sobre gelo, e deixou-se coagular. O soro sanguíneo foi obtido após centrifugação a 4 °C e foi congelado até à análise em relação aos triglicéridos, colesterol total, níveis dos compostos, e perfil de lipoproteínas no soro sanguíneo por cromatografia líquida de permuta iónica (FPLC) acoplada a um sistema de detecção em linha. Após sacrifício por deslocamento cervical, o fígado, coração e tecido adiposo epididimal foram excisados e pesados.

Os animais doseados com veículo tinham valores médios de triglicéridos de 60-80 mg/dL, o qual estava

reduzido pelo fenofibrato de controlo positivo (33-58 mg/dL com uma redução média de 37%). Os animais doseados com veículo tinham valores médios de colesterol total no soro sanguíneo de 140-180 mg/dL, o qual estava aumentado pelo fenofibrato (190-280 mg/dL, com uma elevação média de 41%). Os níveis de triglicéridos no soro sanguíneo para os animais que receberam compostos da invenção estão relatados no Quadro IV em mg/dL. Quando sujeito a análise por FPLC, o conjunto dos soros sanguíneos dos ratinhos transgênicos hu apoAI tratados com veículo tinha uma área do pico do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDLc) que variava de 47 v-seg a 62 v-seg. O fenofibrato aumentou a quantidade de HDLc (68-96 v-seg com uma percentagem de aumento média de 48%). Os compostos de teste estão relatados em termos de percentagem do aumento da área sob a curva como indicado no Quadro V.

Quadro IV: Níveis de triglicéridos no soro sanguíneo em ratinhos que receberam um composto da invenção.

Exemplo	Redução no nível de triglicéridos no soro (Percentagem)
1	41,3
2	-12,9
4	58,3
5	19,7
6	38,5
7	42,1
9	19,8

(continuação)

Exemplo	Redução no nível de triglicéridos no soro (Porcentagem)
17	78,7
18	69,0
19	40,0
22	19,5
23	52,5
25	35,5
27	36,8
34	57,1
35	32,3
36	23,0
40	77,6
41	57,8
51	72,8
52	75,9
58	26,5
61	17,6
62	2,5
64	43,0
65	54,0
67	67,8
76	27,1
78	64,8
80	36,6
86	30,1

Quadro V

Aumento percentual nos níveis de HDLc no soro sanguíneo em ratinhos que receberam um composto da invenção em relação a ratinhos que receberam o veículo	
Exemplo	Aumento de HDLc %
1	83
2	25
3	67
4	24
5	30
6	85
7	39
8	34
9	123
17	119
18	141
19	89
22	29
23	54
25	8
27	49
29	78
31	114
34	95
35	77
36	30
40	131

(continuação)

Aumento percentual nos níveis de HDLc no soro sanguíneo em ratinhos que receberam um composto da invenção em relação a ratinhos que receberam o veículo	
Exemplo	Aumento de HDLc %
41	96
44	151
49	17
51	122
52	185
58	74
61	72
62	72
64	66
65	75
67	76
71	34
76	26
78	95
80	123
86	36
88	86
91	46

Avaliação dos Níveis de Glucose em Ratinhos db/db.

Foram alojados ratinhos machos diabéticos (db/db)

com cinco semanas de idade [C57BlKs/j-m +/+ Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] ou da mesma ninhada magros (db+) a 6 por gaiola (10" x 20" x 8" com cama de aparas de choupo) com comida (Purina 5015) e água sempre disponíveis. Após um período de aclimação de 2 semanas, identificaram-se os animais individualmente com anilhas nas orelhas, pesaram-se e recolheu-se sangue a partir da veia caudal para determinação dos níveis iniciais de glucose. Foi recolhido sangue (100 µL) a partir de animais não jejuados enrolando-os numa toalha, cortando-lhes a ponta da cauda com um bisturi, e espremendo sangue da cauda para um tubo capilar heparinizado (Fisher) equilibrado na extremidade da mesa. A amostra foi descarregada para um tubo para microcolecta heparinizado com separador em gel (VWR) e foi mantida em gelo. Obteve-se plasma após centrifugação a 4 °C e a glucose foi medida imediatamente. O plasma restante foi congelado até ao final da experiência, altura em que foram doseadas a glucose e os triglicéridos em todas as amostras. Os animais foram agrupados com base nos níveis iniciais de glucose e nos pesos corporais. Começando na manhã seguinte, dosearam-se os ratinhos diariamente por sonda esofágica durante 7 dias utilizando uma agulha de alimentação descartável com curvatura de 1½", de tamanho 20. Os tratamentos eram constituídos por compostos do teste (30 mg/kg), um agente de controlo positivo (30 mg/kg) ou veículo [carboximetilcelulose a 1% (p/v)/ Tween 80 a 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratinho]. No dia 7, os ratinhos foram pesados e sangrados (veia caudal) 3 horas após a dosagem. Vinte e quatro horas

após a 7^a dose (isto é, no dia 8), os animais foram novamente sangrados (veia caudal). As amostras obtidas a partir de animais conscientes nos dias 0, 7 e 8 foram analisadas em relação à glucose. Após a recolha do sangue das 24 horas, os animais foram pesados e doseados pela última vez. Três horas após a dosagem no dia 8, os animais foram anestesiados por inalação de isoflurano e obteve-se sangue por via de punção cardíaca (0,5-0,7 mL). O sangue total foi transferido para tubos de separação de soro sanguíneo, gelado em gelo e deixado coagular. O soro sanguíneo foi obtido após centrifugação a 4 °C e foi congelado até à análise em relação a níveis de composto. Após sacrifício por deslocamento cervical, o fígado, coração e tecido adiposo epididimal foram excisados e pesados.

Os animais doseados com o veículo tinham valores médios de triglicéridos de 170-230 mg/dL, os quais estavam reduzidos pelo controlo positivo de PPAR γ (70-120 mg/dL com uma redução média de 50%). Os ratinhos macho db/db eram hiperglicémicos (glucose média de 680-730 mg/dL no 7^o dia de tratamento), enquanto os animais magros tinham níveis médios de glucose entre 190-230 mg/dL. O tratamento com o agente de controlo positivo reduziu a glucose significativamente (350-550 mg/dL com uma diminuição média tendendo para a normalização de 56%). Os compostos do teste estão relatados no Quadro VI em termos de normalização da glucose (isto é, uma normalização a 100% seria a de níveis de glucose em ratinhos db/db tratados que não diferiam dos valores dos magros).

A glucose foi medida colorimetricamente utilizando reagentes adquiridos comercialmente (Sigma #315-500). De acordo com os fabricantes, os procedimentos foram modificados a partir de trabalhos publicados (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. *Clin. Chem.*, 20:470-5 (1974) e Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. *Abstract of papers 129th Meeting ACS*, 31C (1956)); e dependendo da libertação de um mol de peróxido de hidrogénio para cada mole de analito, associada a uma reacção colorida descrita primeiramente por Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, 6:24 (1969)). A absorvância do corante produzido está linearmente relacionada com o analito na amostra. Os ensaios foram adicionalmente modificados no nosso laboratório para utilização num formato de 96 poços. Os padrões (Sigma #339-11, Sigma #16-11, e Sigma #CC0534 para a glucose, triglicéridos e colesterol total, respectivamente), plasma do controlo de qualidade (Sigma #A2034), e as amostras (2 ou 5 µL/poço) foram medidos em duplicado utilizando 200 µL de reagente. Uma alíquota adicional de amostra, pipetada para um terceiro poço e diluída em 200 µL de água, proporcionou um branco para cada espécime. As placas foram incubadas à temperatura ambiente (18, 15, e 10 minutos para a glucose, triglicéridos e colesterol total, respectivamente) num agitador de placas (DPC Micormix 5) e a absorvância foi lida a 500 nm (glucose e colesterol total) ou a 540 nm

(triglicéridos) num leitor de placas (Wallac Victor 1420). As absorvâncias das amostras foram comparadas com uma curva padrão (100-800, 10-500, e 100-400 mg/dL para a glucose, triglicéridos e colesterol total, respectivamente). Os valores para a amostra de controlo de qualidade estavam sempre dentro da gama esperada e o coeficiente de variação para as amostras estava abaixo de 10%. Todas as amostras de uma experiência foram ensaiadas ao mesmo tempo para minimizar a variabilidade inter-ensaio.

As lipoproteínas do soro sanguíneo foram separadas e o colesterol foi quantificado com um sistema de detecção em linha. A amostra foi aplicada a uma coluna de exclusão por tamanho Superose[®] 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech) e eluída com uma solução salina tamponada com fosfato-EDTA a 0,5 mL/min. O reagente de colesterol (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) foi misturado a 0,16 mL/min com o efluente da coluna através de uma ligação em T e a mistura foi passada através do tubo do reactor de 15 m x 0,5 mm de d.i. emalhado imerso num banho de água a 37 °C. O produto colorido produzido na presença de colesterol foi monitorizado na corrente do fluxo a 505 nm e a tensão analógica a partir do monitor foi convertida num sinal digital para recolha e análise. A alteração na voltagem correspondente a uma alteração na concentração de colesterol foi traçada em função do tempo e a área sob a curva correspondente à eluição de VLDL, LDL e de HDL foi calculada utilizando uma aplicação Perkin Elmer Turbochrome.

Quadro VI

Valores percentuais de normalização da glucose em ratinhos db/db.	
Exemplo	Normalização da Glucose
1	95
2	9
3	85
4	74
5	80
6	86
7	86
8	97
9	95
17	112
18	110
19	95
22	85
23	97
25	73
27	86
29	86
34	80
35	84
36	92
40	103
41	101
44	83

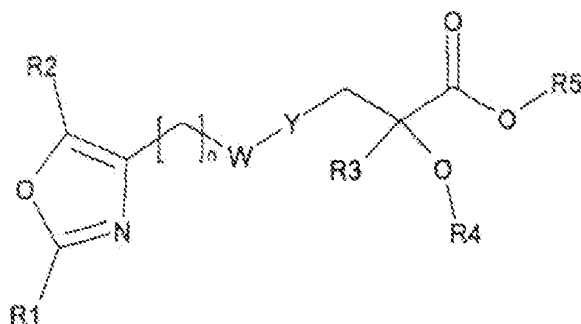
(continuação)

Valores percentuais de normalização da glucose em ratinhos db/db.	
Exemplo	Normalização da Glucose
51	88
52	98
58	81
61	79
62	79
64	97
65	99
67	96
71	97
76	97
78	86
80	83
86	92
88	92
91	71

Lisboa, 29 de Junho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

(a) R₁ é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de arilo, tiofenilo, cicloalquilo, aril-alquilo(C₁-C₄), tiofenil-alquilo(C₁-C₄) ou cicloalquil-alquilo(C₁-C₄); em que quando o dito grupo está substituído, os substituintes são seleccionados a partir de halogéneo, carboxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nítro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanóico(C₁-C₄) e C(O)NR₁₃R₁₃ no qual cada R₁₃ é independentemente H ou alquilo(C₁-C₄);

(b) R₂ é H, alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄) ou fenilo;

(c) n é 2, 3, ou 4;

(d) W é CH_2 , $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{C}(\text{O})$ ou O ;

(e) Y é um grupo não substituído ou substituído consistindo de tiofeno-2,5-diilo ou fenileno;

(f) R_3 é alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) ou halogeneto de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);

(g) R_4 é um grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, piridilo, quinolilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo substituído ou não substituído; e

(h) R_5 é H , alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), ou aminoalquilo; e em que cicloalquilo está parcialmente ou completamente saturado.

2. Composto da Reivindicação 1, em que n é 2.

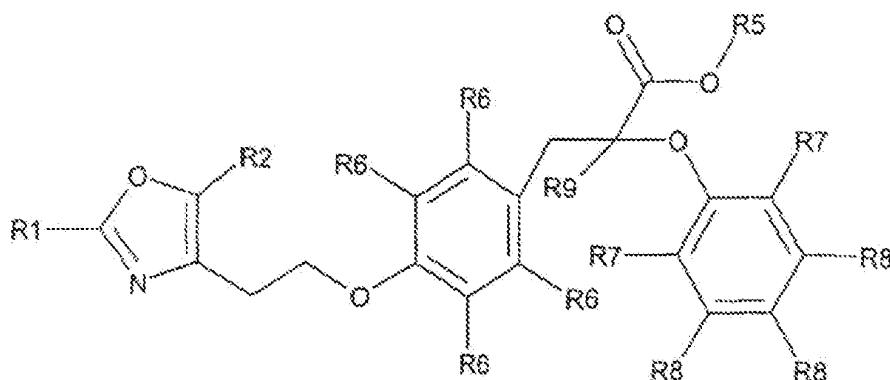
3. Composto da Reivindicação 1 ou 2, em que W é O .

4. Composto de qualquer uma das Reivindicações de 1 a 3, em que Y é fenileno.

5. Composto de qualquer uma das Reivindicações de 1 a 4, em que R_2 e R_3 são cada um metilo.

6. Composto de qualquer uma das Reivindicações de 1 a 5, em que R_4 é fenilo substituído ou não substituído.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 1 representado pela seguinte fórmula estrutural:



e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

(a) R_1 é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de arilo, tiofenilo, cicloalquilo, aril-alquilo(C_1-C_4), tiofenil-alquilo(C_1-C_4) ou cicloalquil-alquilo(C_1-C_4); em que quando o dito grupo está substituído, os substituintes são seleccionados a partir de halogéneo, carboxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanóico(C_1-C_4) e $C(O)NR_{13}R_{13}$ no qual cada R_{13} é independentemente H ou alquilo(C_1-C_4);

(b) R_2 é H, alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4) ou fenilo;

(c) R_5 é H, alquilo(C_1-C_4), ou aminoalquilo;

(d) R_6 são cada um, independentemente, H, alquilo(C_1-C_4) ou alcoxilo(C_1-C_4);

(e) R_7 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanosulfonilo, cicloalquilo(C_3-C_8), tienilo ou fenilo;

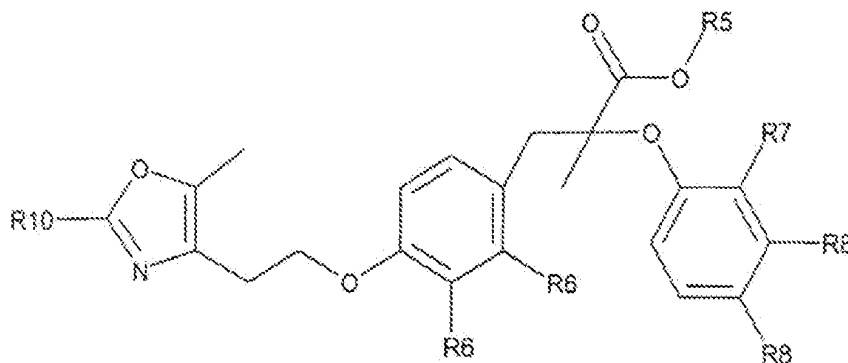
(f) R_8 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanosulfonilo, cicloalquilo(C_3-C_8), tienilo, fenilo ou conjuntamente com o fenilo ao qual estão ligados formam naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo; e

(g) R_9 é alquilo(C_1-C_4) ou halogeneto de alquilo(C_1-C_4).

8. Composto da Reivindicação 7, em que R_2 e R_9 são cada um metilo.

9. Composto das Reivindicações 7 ou 8, em que cada R_6 é H.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 1 representado pela seguinte fórmula estrutural:



e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

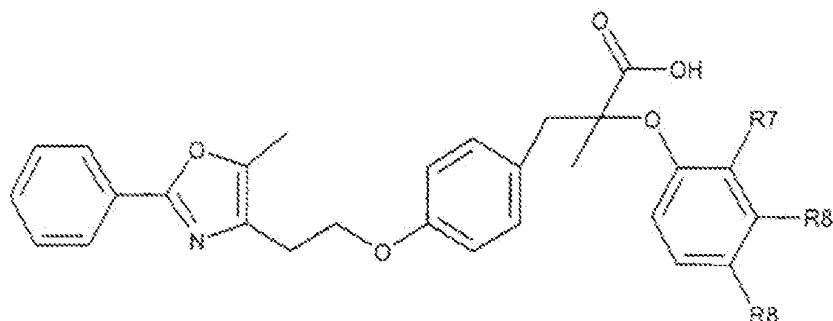
- (a) R₅ é H, alquilo(C₁-C₄), ou aminoalquilo;
- (b) R₆ são cada um, independentemente, H, alquilo(C₁-C₄) ou alcoxilo(C₁-C₄);
- (c) R₇ são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C₃-C₈), tienilo ou fenilo;
- (d) R₈ são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C₃-C₈), tienilo, fenilo ou

conjuntamente com o fenilo ao qual estão ligados formam naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo ou benzo-[1,3]dioxol-5-ilo; e

(e) R_{10} é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, ciclo-hexilo ou 1-metil-ciclo-hexilo.

11. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 10, em que R_5 é H.

12. Composto de acordo com a Reivindicação 1 representado pela seguinte fórmula estrutural:

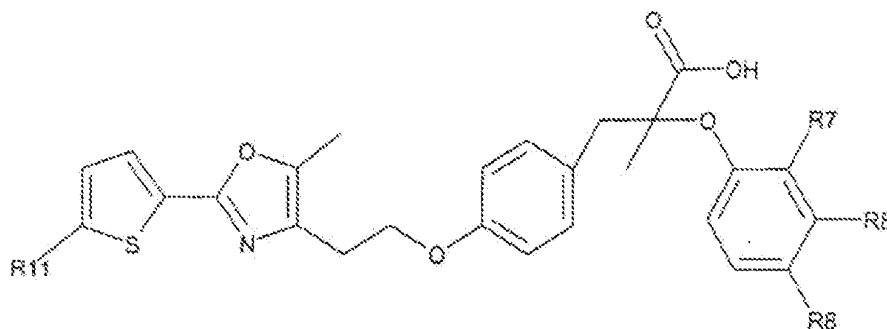


e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

(a) R_7 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C_3-C_8), tienilo ou fenilo; e

(b) R_8 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C_3-C_8), tienilo, fenilo ou conjuntamente com o fenilo ao qual estão ligados formam naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

13. Composto de acordo com a Reivindicação 1 representado pela seguinte fórmula estrutural:



e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

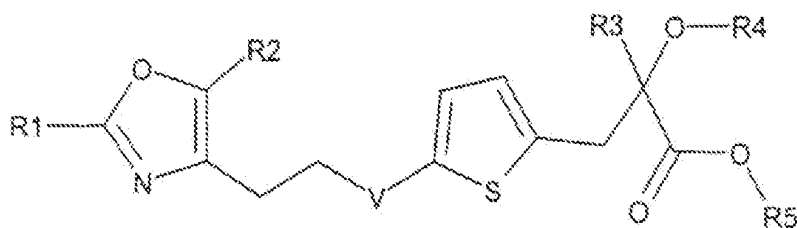
(a) R_7 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanossulfonilo, cicloalquilo(C_3-C_8), tienilo ou fenilo;

(b) R_8 são cada um, independentemente, H, halogéneo, alquilo(C_1-C_4), alcoxilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alcoxilo(C_1-C_4), nitro, metanos-

sulfonilo, cicloalquilo(C₃-C₈), tienilo, fenilo ou conjuntamente com o fenilo ao qual estão ligados formam naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo; e

(c) R₁₁ é H, alquilo(C₁-C₄) ou halogéneo.

14. Composto de acordo com a Reivindicação 1 representado pela seguinte fórmula estrutural:



e seus sais, solvatos e hidratos farmacêuticamente aceitáveis, em que:

(a) R₁ é um grupo não substituído ou substituído seleccionado a partir de arilo, tiofenilo, cicloalquilo, aril-alquilo(C₁-C₄), tiofenil-alquilo(C₁-C₄) ou cicloalquil-alquilo(C₁-C₄); em que quando o dito grupo está substituído, os substituintes são seleccionados a partir de halogéneo, carboxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxilo(C₁-C₄), halogeneto de alquilo(C₁-C₄), halogeneto de alcoxilo(C₁-C₄), nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanóico(C₁-C₄) e C(O)NR₁₃R₁₃ no qual cada R₁₃ é independentemente H ou alquilo(C₁-C₄);

(b) R_2 é H, alquilo(C_1-C_4), halogeneto de alquilo(C_1-C_4) ou fenilo;

(c) V é C, C(OH) ou C(O);

(d) R_3 é um alquilo(C_1-C_4) ou halogeneto de alquilo(C_1-C_4);

(e) R_4 é um grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, quinolilo, ou benzo[1,3]dioxol-5-ilo substituído ou não substituído; e

(f) R_5 é H, alquilo(C_1-C_4), ou aminoalquilo.

15. Composto da Reivindicação 1 compreendendo ácido 2-(2-Metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico; ácido 2-(2-Metoxi-fenoxi)-2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico; ácido 3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico; ácido 2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-o-toliloxi-propiónico; ácido 2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-o-toliloxi-propiónico; ácido 2-Metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-2-o-toliloxi-propiónico; ácido 3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-o-toliloxi-propiónico; ácido 3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(3-tiofen-3-il-fenoxi)-

propiónico; éster etílico do ácido 2-(Bifenil-3-iloxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico; ácido 2-(3-Cloro-fenoxi)-3-{4-[2-(2-ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-propiónico; ácido 2-(3-Cloro-fenoxi)-2-metil-3-(4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclo-hexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico; ácido 3-{4-[2-(2-Fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico; ácido (S)-3-{4-[2-(2-Fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-fenoxi-propiónico; ácido 2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiónico; ácido (S)-2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiónico; ácido 3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-*p*-toliloxi-propiónico; ácido (S)-3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-*p*-toliloxi-propiónico; ácido 2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico; e ácido 3-{4-[2-(2-Ciclo-hexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metil-2-(quinolin-6-iloxi)-propiónico.

16. Composto da Reivindicação 15 compreendendo ácido 2-metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiónico.

17. Composto da Reivindicação 15 ou 16 compreendendo ácido (S)-2-Metil-3-{4-[2-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-fenoxipropiónico.

18. Composição farmacêutica, compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto das Reivindicações de 1 a 17, ou um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável.

19. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 17 para utilização num método de tratamento do organismo humano ou animal por terapia ou diagnóstico.

20. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 17 ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir a diabetes mellitus num mamífero.

21. Utilização de acordo com a Reivindicação 20, em que o composto potencia um receptor activado pela proliferação peroxissomal.

22. Utilização de acordo com a Reivindicação 21, em que o receptor activado pela proliferação peroxissomal é um receptor γ .

23. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 20 a 22, em que o composto baixa os níveis de glucose no sangue.

24. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 17 ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir a doença cardiovascular num mamífero.

25. Utilização de acordo com a Reivindicação 24, em que o composto potencia um receptor activado pela proliferação peroxissomal.

26. Utilização de acordo com a Reivindicação 25, em que o receptor activado pela proliferação peroxissomal é um receptor α .

27. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 24 a 26, em que o composto baixa os triglicéridos no mamífero.

28. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 24 a 26, em que o composto baixa as lipoproteínas de baixa densidade no mamífero.

29. Utilização de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 24 a 26, em que o composto aumenta as lipoproteínas de alta densidade num mamífero.

30. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 17 ou de um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável, no fabrico

de um medicamento para tratar ou prevenir a Síndrome X num mamífero.

31. Utilização de acordo com a Reivindicação 30, em que o composto potencia um receptor activado pela proliferação peroxissomal.

32. Utilização de acordo com a Reivindicação 30 ou 31, em que o composto baixa os níveis de glucose no sangue.

33. Utilização de acordo com a Reivindicação 30 ou 31, em que o composto baixa a concentração dos triglicéridos no soro sanguíneo no mamífero.

34. Utilização de acordo com a Reivindicação 30 ou 31, em que o composto baixa a concentração das lipoproteínas de baixa densidade no soro sanguíneo no mamífero.

35. Utilização de acordo com a Reivindicação 30 ou 31, em que o composto aumenta a concentração das lipoproteínas de alta densidade no soro sanguíneo num mamífero.

36. Composto para utilização em terapia para uma perturbação modulada por um receptor activado pela proliferação peroxissomal, em que o composto, ou seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, é um composto das Reivindicações de 1 a 17.

37. Utilização de um composto para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma condição modulada por um receptor activado pela proliferação peroxissomal, em que o composto, ou seu sal, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitável, é um composto das Reivindicações de 1 a 17.

Lisboa, 29 de Junho de 2007