

(11) Número de Publicação: **PT 1517883 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 235/34 (2007.10) **C07C 323/62** (2007.10)

A61K 31/19 (2007.10) **A61P 3/06** (2007.10)

A61P 3/10 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.06.17**

(30) Prioridade(s): **2002.06.20 SE 0201935**
2002.12.20 SE 0203826

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.02.13**
079/2008

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
15185 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

LANNA LI

SE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

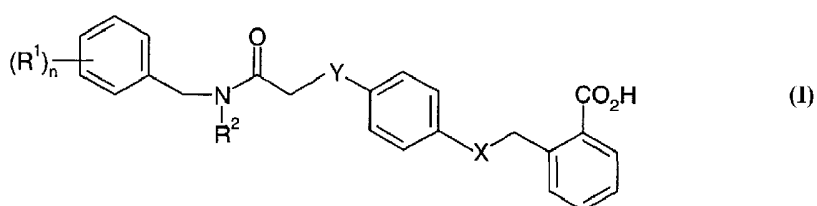
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DO ÁCIDO BENZÓICO SUBSTITUÍDO NA POSIÇÃO ORTO PARA O TRATAMENTO DE RESISTÊNCIA À INSULINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DO ÁCIDO BENZÓICO SUBSTITUÍDO NA POSIÇÃO ORTO PARA O TRATAMENTO DE RESISTÊNCIA À INSULINA"

A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), em que n é 0, 1 ou 2 e R^1 representa halo, um grupo alquilo C_{1-4} , o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro, um grupo alcoxilo C_{1-4} , o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro e em que quando n é 2, os substituintes R^1 podem ser iguais ou diferentes; R^2 representa um grupo alquilo C_{2-8} , o qual está opcionalmente interrompido por oxigênio; Y está ausente ou representa metileno; e X é O ou S; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, processos de preparação de tais compostos, a sua utilidade no tratamento de estados clínicos associados à resistência à insulina, métodos para a sua utilização terapêutica e composições farmacêuticas que os contêm.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DO ÁCIDO BENZÓICO SUBSTITUÍDO NA POSIÇÃO ORTO PARA O TRATAMENTO DE RESISTÊNCIA À INSULINA"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a determinados novos derivados de ácido benzóico, a processos de preparação de tais compostos, à sua utilidade no tratamento de patologias clínicas associadas à resistência à insulina, a métodos para a sua utilização terapêutica e a composições farmacêuticas que os contêm.

Antecedentes da invenção

A Síndrome de Resistência à Insulina (IRS), incluindo a diabetes mellitus de tipo 2, a qual se refere a um grupo de manifestações incluindo resistência à insulina acompanhada de hiperinsulinemia, possível diabetes mellitus de tipo 2, hipertensão arterial, obesidade central (visceral), dislipidemia observada como níveis desarranjados de lipoproteínas, tipicamente caracterizados por VLDL elevadas (lipoproteínas de muito baixa densidade), partículas pequenas densas de LDL e concentrações reduzidas de HDL (lipoproteína de alta densidade) e fibrinólise reduzida.

A investigação epidemiológica recente documentou que indivíduos com resistência à insulina correm um risco muito

aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular, sofrendo especialmente de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Na diabetes mellitus de tipo 2, as patologias relacionadas com a aterosclerose provocam até 80% de todas as mortes.

Na medicina clínica há consciência da necessidade em aumentar a sensibilidade à insulina em doentes que sofrem de IRS e corrigir, desse modo, a dislipidemia, a qual é considerada como responsável pelo progresso acelerado da aterosclerose. No entanto, actualmente, esta não é uma doença universalmente bem definida.

Os moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxissoma (PPAR, para uma revisão dos PPARs ver T. M. Willson *et al*, J Med Chem 2000, Vol 43, 527) são eficazes no tratamento de patologias associadas à resistência à insulina.

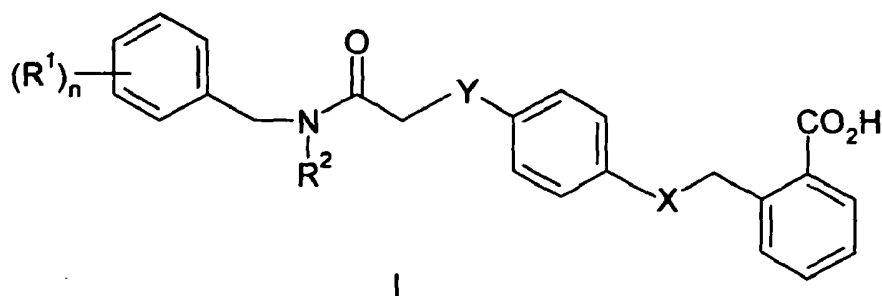
O documento US 5750783 divulga que determinadas fenilglicinolamidas substituídas com benziloxilo que têm um substituinte cicloalquilo, são medicamentos antiateroscleróticos. Este documento não descreve ou sugere os compostos da presente invenção.

O documento EP1184366 divulga determinados ácidos 3-(4-alcoxi-3-(*N*-benzilcarbamoil)fenil)-propiónicos substituídos como agonistas dos receptores activados por proliferadores de peroxissoma humanos, em particular PPAR α .

Surpreendentemente, verificou-se agora uma série de compostos que são moduladores selectivos de PPAR α .

Descrição da invenção

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I



em que

n é 0, 1 ou 2 e R¹ representa halo, um grupo alquiloC₁₋₄ o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro, um grupo alcoxiloC₁₋₄ o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro e em que quando n é 2 os substituintes R¹ podem ser iguais ou diferentes;

R² representa um grupo alquiloC₂₋₈ o qual está opcionalmente interrompido por oxigénio;

Y está ausente ou representa metileno; e

X é O ou S;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Segue-se agora outros valores de R¹, R², Y e X nos compostos de Fórmula I. Entender-se-á que tais valores podem ser utilizados, quando apropriado, com qualquer das definições,

reivindicações ou formas de realização definidas acima ou a seguir.

Num aspecto X é O.

Num segundo aspecto X é S.

Num terceiro aspecto Y é metileno.

Num quarto aspecto Y está ausente.

Num quinto aspecto R^1 é halo, um grupo alquilo C_{1-4} ou um grupo alcoxilo C_{1-4} e n é 0, 1 ou 2. Em particular, R^1 é fluoro, metoxilo, ou isopropilo quando n é 1 ou 2. Em particular n é 0.

Num sexto aspecto R^2 representa um grupo alquilo C_{5-7} .

O termo alquilo C_{2-8} denota um hidrocarboneto alifático saturado, de cadeia linear ou ramificada, possuindo desde 2 até 8 átomos de carbono. Exemplos do referido alquilo incluem etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo e pentilo, hexilo, heptilo e octilo de cadeias linear e ramificada.

Os especialistas na técnica compreenderão que o termo interrompido como utilizado acima significa que o átomo de oxigénio está situado na cadeia alquilo e não é o átomo terminal.

Os compostos de fórmula I têm actividade como medicamentos, em particular, os compostos de fórmula I são agonistas selectivos de PPAR α , isto é, a sua EC_{50} para o PPAR α é, pelo

menos, três vezes menor, de um modo preferido, pelo menos, quatro vezes menor e, de um modo mais preferido, 10 ou 50 vezes menor do que a respectiva EC₅₀ para o PPAR γ em que as EC₅₀ são medidas e calculadas como se descreve nos ensaios, mais à frente neste documento. Os compostos de fórmula I são potentes e selectivos.

Os compostos específicos da invenção são um ou mais dos seguintes:

ácido 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)-metil]benzóico;

ácido 2-{[(3-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico; e

ácido 2-{[(4-{2-[(4-clorobenzil)(etil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um segundo grupo de compostos específicos da invenção compreende um composto seleccionado de:

ácido 2-{[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico;

ácido 2-{[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil}benzóico;

ácido 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)-metil]benzóico;

ácido 2-{[(3-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico; e

ácido 2-{[(4-{2-[(4-clorobenzil)(etil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um terceiro grupo de compostos específicos da invenção compreende um composto seleccionado de:

ácido 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Determinados compostos da presente invenção podem existir como tautómeros. Entender-se-á que a presente invenção abrange todos esses tautómeros.

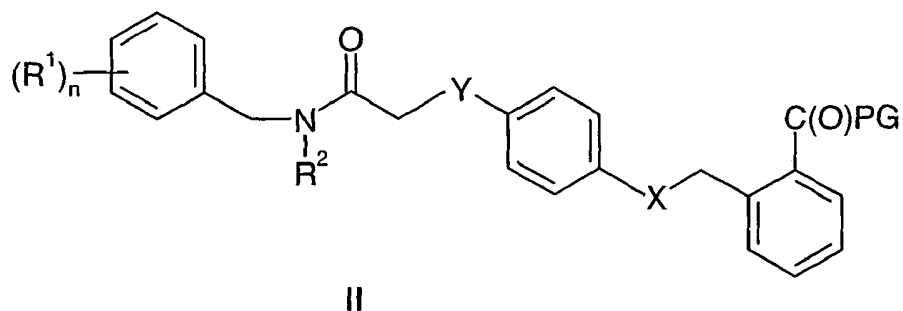
Ao longo da descrição e das reivindicações apenas, uma dada fórmula química ou nome abrangerá todos os isómeros estereoquímicos e ópticos e os seus racematos, bem como as misturas em proporções diferentes dos enantiómeros separados em que existem tais isómeros e enantiómeros, assim como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os isómeros podem ser separados utilizando técnicas convencionais, e. g. cromatografia ou cristalização fracionada. Os enantiómeros podem ser isolados por separação do racemato, por exemplo, por cristalização

fraccionada, resolução ou HPLC. Os diastereómeros podem ser isolados por separação de misturas de isómeros, por exemplo, por cristalização fraccionada, HPLC ou cromatografia "flash". Alternativamente, os estereoisómeros podem ser preparados por síntese quiral a partir de materiais de partida quirais, em condições que não provocarão racemização ou epimerização ou por derivatização com um reagente quiral. Todos os estereoisómeros estão incluídos no âmbito da invenção.

Métodos de preparação

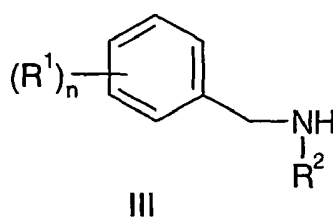
Os compostos da invenção podem ser preparados como delineado a seguir. No entanto, a invenção não se limita a estes métodos, os compostos, também, podem ser preparados como descrito na técnica antecedente para compostos estruturalmente relacionados. As reacções podem ser realizadas de acordo com procedimentos correntes ou como se descreve na secção experimental.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula II

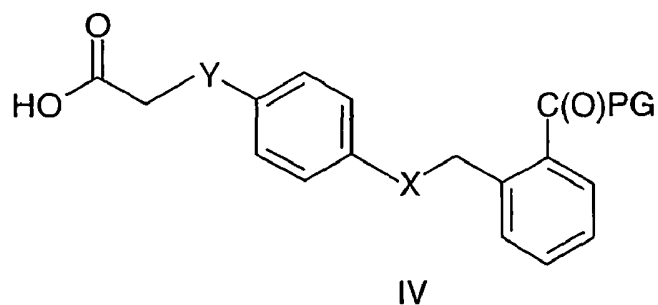


na qual R^1 , R^2 , X e Y são como anteriormente definidos e PG representa um grupo de protecção para um grupo hidroxilo carboxílico como descrito no texto clássico "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Edição (1991) por Greene e Wuts, com um agente de desprotecção. O grupo de protecção também pode ser uma resina, tais como resina de Wang ou resina de cloreto de 2-clorotritilo. Os grupos de protecção podem ser eliminados de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos especialistas na matéria. Um tal grupo de protecção é quando PG representa um grupo alcoxilo C_{1-6} ou um grupo arilalcoxilo, e. g., benzilo, pelo que COPG representa um éster. Estes ésteres podem ser feitos reagir com um agente de hidrólise, por exemplo, hidróxido de lítio, na presença de um solvente, por exemplo, uma mistura de THF e água ou hidróxido de potássio num álcool C_{1-3} , por exemplo, metanol, a uma temperatura na gama de 0-200 °C ou por irradiação de microondas, para dar compostos de fórmula I.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula III

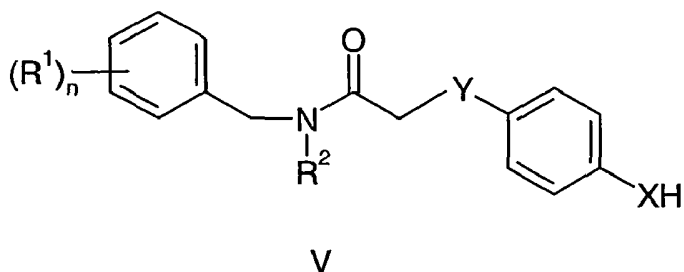


ou um seu sal, por exemplo, um sal de cloridrato, no qual R^1 , R^2 e n são como anteriormente definidos, com um composto de fórmula IV

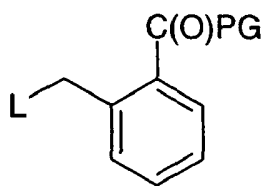


ou o seu cloreto ácido no qual X, Y e PG são como anteriormente definidos, num solvente inerte, por exemplo, diclorometano, opcionalmente na presença de um agente de condensação, por exemplo, 4-dimetilaminopiridina ou cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, a uma temperatura na gama de -25 °C até 150 °C.

Os compostos de fórmula II também podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula V



na qual R^1 , n , R^2 , X e Y são como anteriormente definidos, com um composto de fórmula VI



VI

na qual PG é como anteriormente definido e L representa um grupo de saída, por exemplo, halo, e. g., bromo, opcionalmente na presença de solvente, por exemplo, acetonitrilo e, opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio, a uma temperatura na gama de 0 até 150 °C.

Os compostos de fórmula III, IV, V e VI podem ser preparados por métodos descritos nos Exemplos ou por métodos análogos conhecidos dos especialistas na técnica.

Os compostos de fórmula II, III, IV e V são intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula I. Os compostos novos de fórmula II são aqui reivindicados como um outro aspecto da presente invenção.

Os compostos da invenção podem ser isolados das suas misturas reacionais utilizando técnicas convencionais.

Os especialistas na técnica compreenderão que, para se obter os compostos da invenção de um modo alternativo e, nalguns casos, mais conveniente, os passos individuais do processo mencionados atrás, podem ser realizados por ordem diferente, e/ou as reacções individuais podem ser realizadas numa fase diferente da via global (i. e., as transformações químicas podem

ser realizadas sobre intermediários diferentes aos associados atrás com uma reacção particular).

Em qualquer dos métodos de preparação precedentes, quando necessário, os grupos reactivos hidroxilo, amino ou outros podem ser protegidos utilizando um grupo de protecção, R^P como descrito no texto clássico "Protective groups in Organic Synthesis", 2ª Edição (1991) por Greene e Wuts. O grupo de protecção também pode ser uma resina, tais como resina de Wang ou resina de cloreto de 2-clorotritilo. A protecção e desprotecção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois de qualquer um dos passos reaccionais descritos atrás. Os grupos de protecção podem ser eliminados de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos especialistas na técnica.

A expressão "solvente inerte" refere-se a um solvente que não reage com os materiais de partida, reagentes, intermediários ou produtos de um modo que afecte de modo desfavorável o rendimento do produto desejado.

Preparações farmacêuticas

Os compostos da invenção serão normalmente administrados por via oral, parentérica, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou de outros modos injectáveis, bucal, rectal, vaginal, transdérmica e/ou nasal e/ou via inalação, na forma de preparações farmacêuticas compreendendo o ingrediente activo como um ácido livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável, numa forma de dosagem farmaceuticamente aceitável. Dependendo do distúrbio e doente a ser tratado e da via de administração, as composições podem ser administradas em doses variáveis.

As doses diárias adequadas dos compostos da invenção no tratamento terapêutico de humanos são de cerca de 0,0001-100 mg/kg de peso corporal, de um modo preferido 0,001-10 mg/kg de peso corporal.

São preferidas as formulações orais, em particular os comprimidos ou cápsulas os quais podem ser formulados por métodos conhecidos dos especialistas na técnica, para proporcionar doses do composto activo na gama de 0,5 mg até 500 mg, por exemplo, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 250 mg.

De acordo com um outro aspecto da invenção é assim proporcionada uma formulação farmacêutica incluindo qualquer dos compostos da invenção ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, misturado com adjuvantes, diluentes e/ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Propriedades farmacológicas

Os presentes compostos de fórmula (I) são úteis para a profilaxia e/ou tratamento de patologias clínicas associadas a uma sensibilidade reduzida, inerente ou induzida, à insulina (resistência à insulina) e distúrbios metabólicos associados (também conhecidos como síndrome metabólica). Estas patologias clínicas incluirão, mas não estarão limitadas à, obesidade geral, obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiperinsulinemia, hiperglicemia, diabetes de tipo 2 e a dislipidemia que aparece caracteristicamente com a resistência à insulina. Esta dislipidemia, também conhecida como o perfil lipídico aterogénico, é caracterizada por ácidos gordos não

esterificados moderadamente elevados, níveis elevados de partículas ricas em triglicéridos de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), níveis elevados de Apo B, níveis baixos de lipoproteína de densidade elevada (HDL) associados a níveis baixos de partículas apoAI e níveis elevados de Apo B na presença de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas, densas, fenótipo B.

Espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de doentes com hiperlipidemias combinadas ou mistas ou vários graus de hipertrigliceridemias e dislipidemia pós-prandial com ou sem outras manifestações da síndrome metabólica.

Espera-se que o tratamento com os actuais compostos reduza a morbidade e mortalidade cardiovascular associada à aterosclerose devido às suas propriedades antidislipidémicas bem como às propriedades anti-inflamatórias. As patologias cardiovasculares incluem macro-angiopatias de vários órgãos internos que provocam enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e insuficiência arterial periférica das extremidades inferiores. Devido ao seu efeito sensibilizador à insulina espera-se também que os compostos de fórmula I previnam ou atrasem o desenvolvimento da diabetes de tipo 2 da síndrome metabólica e da diabetes da gravidez. Por conseguinte espera-se que seja retardado o desenvolvimento a longo prazo de complicações associadas à hiperglicemia crónica na diabetes mellitus, tais como as micro-angiopatias que provocam doença renal, deterioração retiniana e doença vascular periférica dos membros inferiores. Além disso os compostos podem ser úteis no tratamento de várias patologias fora do sistema cardiovascular, estejam ou não associadas à

resistência à insulina, como a síndrome ovariana poliquística, obesidade, cancro e estados de doença inflamatória, incluindo distúrbios neurodegenerativos, tais como deficiência cognitiva suave, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla.

Espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no controlo dos níveis de glucose em doentes que sofrem de diabetes de tipo 2.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar ou prevenir dislipidemias, a síndrome da resistência à insulina e/ou os distúrbios metabólicos (como definidos acima) pela administração de um composto de fórmula I a um mamífero (particularmente um humano) necessitado daqueles.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar ou prevenir a diabetes de tipo 2 pela administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I a um mamífero (particularmente um humano) necessitado daqueles.

Num outro aspecto a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula I no fabrico de um medicamento para o tratamento de resistência à insulina e/ou distúrbios metabólicos.

Terapia de Combinação

Os compostos da invenção podem ser combinados com um outro agente terapêutico que seja útil no tratamento de distúrbios associados ao desenvolvimento e progresso de aterosclerose, tais como hipertensão, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes e obesidade. Os compostos da invenção podem ser combinados com um outro agente terapêutico que diminua a proporção de LDL:HDL ou um agente que provoque uma diminuição nos níveis de colesterol LDL em circulação. Em doentes com diabetes mellitus os compostos da invenção, também, podem ser combinados com agentes terapêuticos utilizados para tratar complicações relacionadas com micro-angiopatias.

Os compostos da invenção podem ser utilizados juntamente com outras terapêuticas para o tratamento da síndrome metabólica ou diabetes de tipo 2 e complicações associadas, estes incluem fármacos de biguanida, por exemplo metformina, fenformina e buformina, insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) e anti-hiperglicémicos orais (estes são divididos em reguladores da glucose prandial glucose e inibidores da alfa-glucosidase). Um exemplo de um inibidor da alfa-glucosidase é a acarbose ou voglibose ou miglitol. Um exemplo de um regulador da glucose prandial é repaglinida ou nateglinida.

Noutro aspecto da invenção, o composto de fórmula I ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável, pode ser administrado em associação com um outro agente modulador de PPAR. Os agentes moduladores de PPAR incluem mas não se limitam a um agonista de PPAR alfa, gama e/ou delta ou aos seus sais, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis. Os agonistas

adequados de PPAR alfa e/ou gama, os seus sais, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Estes incluem os compostos descritos nos documentos WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (em particular os compostos descritos nos pedidos de patente listados na página 634) e J Med Chem, 2000, 43, 527. Particularmente, um agonista de PPAR alfa e/ou gama refere-se a BMS 298585, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil e ciprofibrato; GW 9578, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 e GW 2433. Particularmente, um agonista de PPAR alfa e/ou gama refere-se ao ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanossulfoniloxifenil}etoxi)fenil]pró-panóico e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Além disso, a combinação da invenção pode ser utilizada em conjunto com uma sulfonilureia por exemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, aceto-hexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepide, glibutiazole, glibuzole, gli-hexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida e tolazamida. De um modo preferido a sulfonilureia é glimepirida ou glibenclamida (gliburida). De um modo mais preferido a sulfonilureia é glimepirida. Por conseguinte, a presente invenção inclui a administração de um composto da presente invenção em conjunto com uma, duas ou mais terapias existentes descritas neste parágrafo. As doses das outras terapias existentes para o tratamento de diabetes de tipo 2 e complicações associadas serão aquelas conhecidas na técnica e

aprovadas para utilização por organismos reguladores, por exemplo, a FDA e podem ser encontradas no Orange Book publicado pela FDA. Alternativamente, pode utilizar-se doses mais pequenas como um resultado dos benefícios provenientes da combinação. A presente invenção também inclui um composto da presente invenção em combinação com um agente de redução do colesterol. Os agentes de redução de colesterol mencionados neste pedido incluem, mas não se limitam aos inibidores da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutarilo coenzima A-redutase). Convenientemente, o inibidor de HMG-CoA-redutase é uma estatina seleccionada do grupo consistindo de atorvastatina, bervastatina, cerivastatina, dalvastatina, fluvastatina, itavastatina, lovastatina, mevastatina, nicostatina, nivastatina, pravastatina e simvastatina, ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente sódio ou cálcio, ou um seu solvato, ou um solvato de um tal sal. Uma estatina particular é a atorvastatina ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável. Uma estatina mais particular é o sal de cálcio da atorvastatina. Uma estatina particularmente preferida é, contudo, um composto com o nome químico ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico, [também conhecido como ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico] ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, ou um solvato de um tal sal. O composto ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-di-hidroxi-hept-6-enóico, e os seus sais de cálcio e sódio são divulgados na Publicação do Pedido de Patente Europeia, N° EP-A-0521471 e em Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5

(2), 437-444. Esta última estatina é agora conhecida pelo seu nome genérico rosuvastatina.

No presente pedido, o termo "agente de redução de colesterol" inclui também modificações químicas dos inibidores da HMG-CoA-redutase, tais como ésteres, pró-fármacos e metabolitos, activos ou inactivos.

A presente invenção, também inclui um composto da presente invenção em associação com um agente sequestrante de ácidos biliares, por exemplo, colestipol, colestiramina ou colestagel.

A presente invenção, também inclui, um composto da presente invenção associado a um inibidor do sistema de transporte ileal de ácidos biliares (inibidor IBAT).

Foram descritos compostos adequados possuindo actividade inibidora de IBAT ver, por exemplo, os compostos descritos nos documentos WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68637, WO 01/68096, WO 02/08211, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251315, EP 417725, EP 489423, EP 549967, EP 573848, EP 624593, EP 624594, EP 624595, EP 869121, EP 864582 e EP 1070703.

Classes particulares de inibidores de IBAT adequadas para serem utilizadas na presente invenção são as benzotiepinas e os compostos descritos nas reivindicações, em particular na

reivindicação 1 dos documentos WO 00/01687, WO 96/08484 e WO 97/33882. Outras classes adequadas de inibidores IBAT são as 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas e 1,5-benzotiazepinas. Uma outra classe adequada de inibidores de IBAT é as 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Um composto particular adequado possuindo actividade inibidora de IBAT é o ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-il-β-D-glucopiranosidurónico (documento EP 864582). Outros inibidores de IBAT adequados incluem um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoil]metil}-carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxipentil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxietil}carbamoil)benzil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-1-fenil-7-metiltio-8-(N- α -[N'-(carboximetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butyl-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil)fosforil-metil]carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butyl-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)benzil]-carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ (R)- α -[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoilbenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibenzil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibenzil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ (R)- α -[(R)-N'-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-{ (R)- α [N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetra-hidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ (R)- α [N-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ (R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxi-benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N{(R)- α -[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}-carbamoil]benzilcarbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-di-hidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-hidroxibenzil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina; e

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)carbamoil]benzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção é proporcionado um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, opcionalmente, em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, com a administração simultânea, sequencial ou separada de um ou mais dos seguintes agentes seleccionados de:

um inibidor de CETP (proteína de transferência de éster de colesterilo), por exemplo, os referenciados e descritos no documento WO 00/38725, página 7, linha 22 - página 10, linha 17;

um antagonista da absorção de colesterol por exemplo azetidinonas tais como SCH 58235 e os descritos no documento US 5767115;

um inibidor de MTP (proteína de transferência microssomal) por exemplo os descritos em Science, 282, 751-54, 1998;

um derivado do ácido nicotínico, incluindo produtos de libertação lenta e de associação, por exemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox e niceritrol;

um composto fitosterol por exemplo estanois; probucol;

um ácido gordo ômega-3, por exemplo, OmacorTM;

um composto antiobesidade, por exemplo, orlistat (documento EP 129748) e sibutramina (documentos GB 2184122 e US 4929629);

um composto anti-hipertensivo, por exemplo, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ACE), um antagonista do receptor de angiotensina II, um bloqueador adrenérgico, um bloqueador alfa-andrenérgico, um bloqueador beta-andrenérgico por exemplo metoprolol um bloqueador misto alfa/beta-andrenérgico, um estimulante adrenérgico,

bloqueador de canais de cálcio, um bloqueador AT-1, um salurético, um diurético ou um vasodilator;

um antagonista ou agonista inverso de CB1, por exemplo, como descrito nos documentos WO01/70700 e EP 65635; aspirina;

um antagonista da hormona de concentração de melanina (MCH);

um inibidor de PDK; ou

moduladores dos receptores nucleares, por exemplo, LXR, FXR, RXR e RORalfa;

ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável para um animal de sangue quente, tal como um humano necessitado de tal tratamento terapêutico.

Os inibidores particulares da ACE ou seus sais, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, incluindo metabolitos activos, os quais podem ser utilizados em combinação com um composto de fórmula I incluem, mas não se limitam aos, compostos seguintes: alacepril, alatriopril, altiopril de cálcio, ancovenina, benazepril, cloridrato de benazepril, benazeprilato, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilato, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril

de sódio, fosinopril, fosinopril de sódio, fosinoprilato, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilato, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilato, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, cloridrato de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, cloridrato de espirapril, espiraprilato, espiopril, cloridrato de espiopril, temocapril, cloridrato de temocapril, teprotido, trandolapril, trandolaprilato, utibapril, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril e zofenoprilato. Os inibidores preferidos da ACE, para utilização na presente invenção, são ramipril, ramiprilato, lisinopril, enalapril e enalaprilato. Os inibidores mais preferidos da ACE para utilizações na presente invenção são ramipril e ramiprilato.

Os antagonistas preferidos de angiotensina II, os seus sais, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis para serem utilizados em combinação com um composto de fórmula I incluem, mas não se limitam aos compostos: candesartan, cilexetil de candesartan, losartan, valsartan, irbesartan, tasosaran, telmisartan e eprosartan. Os antagonistas de angiotensina II particularmente preferidos ou os seus derivados farmacologicamente aceitáveis para serem utilizados na presente invenção são candesartan e cilexetil de candesartan.

Os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento da diabetes de tipo 2 e complicações associadas num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado desse tratamento, o qual compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal,

solvato ou solvato de um tal sal farmacêuticamente aceitável em administração simultânea, sequencial ou separada com uma quantidade eficaz de um dos outros compostos descritos nesta secção de associações, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável.

Os compostos também podem ser utilizados para tratar condições hiperlipidémicas num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado desse tratamento, o qual compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal, solvato ou solvato de um tal sal farmacêuticamente aceitável em administração simultânea, sequencial ou separada com uma quantidade eficaz de um dos outros compostos descritos nesta secção de associações ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica, a qual compreende um composto de fórmula I, ou um sal, solvato ou solvato de um tal sal farmacêuticamente aceitável e um dos outros compostos descritos nesta secção de associações ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, associado a um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é proporcionado um kit compreendendo um composto de fórmula I, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável e um dos outros compostos descritos nesta secção de associações ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável.

Os compostos também podem ser utilizados num kit compreendendo:

a) um composto de fórmula I, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, numa primeira forma de dosagem unitária;

b) um dos outros compostos descritos nesta secção de associações ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável; numa segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios recipientes para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

Os compostos podem ser utilizados num kit compreendendo:

a) um composto de fórmula I, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, numa primeira forma de dosagem unitária;

b) um dos outros compostos descritos nesta secção de associações ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, numa segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios recipientes para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com uma outra característica da invenção é proporcionada a utilização de um composto da fórmula I ou de um seu sal, solvato ou solvato de um tal sal farmaceuticamente aceitável, e de um dos outros compostos descritos nesta secção de combinações ou de um sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento da síndrome metabólica ou diabetes de tipo 2 e complicações associadas num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma outra particularidade da invenção é proporcionada a utilização de um composto da fórmula I, ou um sal, solvato ou solvato de um tal sal farmaceuticamente aceitável e um dos outros compostos descritos nesta secção de associações, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de condições hiperlipidémicas num animal de sangue quente, tal como o homem.

Os compostos podem ser aplicados num tratamento de associação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, ou de um seu sal, solvato ou solvato de um tal sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, com a administração simultânea, sequencial ou separada de uma quantidade eficaz de um dos outros compostos descritos nesta secção de associações, ou um seu sal, solvato, solvato de um tal sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável a um animal de sangue quente, tal como o homem necessitado de um tal tratamento terapêutico.

Exemplos

As medições de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizadas em espectrômetros Varian Mercury 300 ou Varian UNITY plus 400, 500 ou 600, a operar a frequências de ^1H de 300, 400, 500 e 600 MHz, respectivamente, e a frequências de ^{13}C de 75, 100, 125 e 150 MHz, respectivamente. As medições foram feitas na escala delta (δ).

A menos que indicado de outro modo, os desvios químicos são dados em ppm com o solvente como padrão interno.

Abreviaturas

IRS	síndrome da resistência à insulina
TLC	cromatografia em camada fina
HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazole
DIBAH	hidreto de diisobutilalumínio
DMSO	dimetilsulfóxido
AcOEt	acetato de etilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
THF	tetra-hidrofurano
PEG	polietilenoglicol
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
MeCN	acetonitrilo
TFA	ácido trifluoroacético
Pd/C	paládio sobre carvão
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazolil-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> - tetrametilurônio
DCM	diclorometano

TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
Trisamina	Tris(hidroximetil)aminometano
ISOLUTE® FLASH Si	é uma coluna de sílica adequada para cromatografia Boro-hidreto sobre suporte de polímero é Boro-hidreto sobre Amberlite IRA-400 disponível de Aldrich
EDC	cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
NH ₄ OAc	acetato de amônio
t	triplete
s	singuleto
d	duplete
q	quarteto
qvint	quinteto
m	multiplete
l	largo
s l	singuleto largo
dm	duplete de multiplete
t l	triplete largo
dd	duplete de dupletos

Exemplo 1

a) *N*-benzil-*N*-hexil-3-(4-hidroxifenil)propanamida

Misturou-se *N*-hexilbenzilamina (0,6 g, 3,136 mmol) e ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (0,52 g 3,136 mmol) em DMF (10 mL) e arrefeceu-se a mistura. Adicionou-se HOBT (0,424 g,

3,136 mmol) e o reagente TBTU (1 g, 3,136 mmol) seguido de DIPEA (1,216 g, 9,409 mmol). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, dum dia para o outro e evaporou-se em seguida. Partilhou-se a mistura resultante entre acetato de etilo e solução aquosa (sat.) de hidrogenocarbonato de sódio. Extraiu-se a porção aquosa com acetato de etilo, secou-se os extractos orgânicos reunidos com sulfato de magnésio e evaporou-se em seguida. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/25 mL) utilizando acetato de etilo/heptano (10:90, depois 25:75) como eluente deu 760 mg o produto desejado, rendimento 71%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (t, 3H), 1,16-1,27 (m, 6H), 1,41-1,51 (m, 2H), 2,55, 2,63 (t, t, 2H), 2,88, 2,94 (t, t, 2H), 3,09, 3,31 (t, t, 2H), 4,40, 4,57 (s, s, 2H), 6,69, 6,73 (d, d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,05, 7,07 (d, d, 2H), 7,14 (d, 1H) e 7,21-7,31 (m, 5H)

b) 2-[(4-{3-[Benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo

Misturou-se *N*-benzil-*N*-hexil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (183 mg, 0,54 mmol), 2-(bromometil)benzoato de metilo (136 mg, 0,59 mmol) e carbonato de potássio (112 mg, 0,81 mmol) em acetonitrilo. Agitou-se a mistura a 66 °C dum dia para o outro. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica (água x2, solução aquosa saturada de cloreto de sódio x1), secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se. A purificação adicional por HPLC preparativa (utilizando um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/10\% \text{ CH}_3\text{CN}$ -fase

aquosa contendo NH_4OAc 0,1 M como eluente) deu 91 mg (rendimento 34%) do produto desejado.

RMN de ^1H (rotâmeros, 400 MHz, CDCl_3): δ 0,84-0,88 (m, 3H), 1,19-1,29 (m, 6H), 1,42-1,53 (m, 2H), 2,57, 2,65 (t, t, 2H), 2,92, 2,99 (t, 2H), 3,10, 3,34 (t, t, 2H), 3,89, 3,90 (s, s, 3H), 4,42, 4,60 (s, s, 2H), 5,47, 5,48 (s, s, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 4H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H).

c) Ácido 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzóico

Dissolveu-se 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzoato de metilo (61 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de lítio (7 mg, 0,29 mmol) em 3 mL de uma mistura 1:1 de THF e água num frasco de microondas. Irradiou-se a mistura reaccional resultante numa estufa de microondas a 120 °C durante 40 min.

Adicionou-se água e evaporou-se o THF sob pressão reduzida. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico 1 M e extraiu-se com acetato de etilo (x3). Combinou-se as fases orgânicas, lavou-se (água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio), secou-se (Na_2SO_4) e evaporou-se. O produto em bruto foi adicionalmente purificado por HPLC preparativa (utilizando um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/10\%$ CH_3CN -fase aquosa contendo NH_4OAc 0,1 M como eluente). Obteve-se 38 mg (rendimento 64%) de produto puro após liofilização.

RMN de ^1H (rotâmeros, 400 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, 3H), 1,19-1,28 (m, 6H), 1,43-1,55 (m, 2H), 2,60, 2,69 (t, t, 2H), 2,92, 2,99 (t, t, 2H), 3,11, 3,36 (t, t, 2H), 4,43, 4,61 (s, s, 2H), 5,52, 5,53 (s, s, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,14-7,33 (m, 5H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,77 (t, 1H) e 8,12-8,15 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 100 MHz, CDCl_3): δ 14,17, 14,23, 22,73, 22,79, 26,75, 26,88, 27,68, 27,72, 31,11, 31,26, 31,61, 31,82, 35,39, 35,68, 46,84, 47,48, 48,72, 51,35, 68,42, 115,16, 115,22, 126,39, 127,15, 127,42, 127,49, 127,72, 128,23, 128,70, 129,10, 129,72, 131,81, 133,45, 133,81, 133,84, 137,10, 137,82, 140,88, 157,33, 157,40, 171,20, 173,10, 173,39.

Exemplo 2

a) N-(2,4-difluorobenzil)-N-heptilamina

Adicionou-se heptilamina (345,6 mg, 3 mmol) para 2,4-difluorobenzaldeído (440,5 mg, 3,1 mmol) em MeOH (3 mL) e ortoformato de trimetilo (2 mL), seguido de ácido acético (0,05 mL). A mistura esteve na estufa de microondas (Sintetizador de Smith) a 150 °C, durante 10 minutos. Adicionou-se, então, DCM (3 mL) e seguiu-se boro-hidreto sobre suporte polimérico (1,2 g, 3 mmol). Agitou-se a mistura, dum dia para o outro e adicionou-se mais boro-hidreto sobre suporte polimérico (1,2 g). Agitou-se a mistura durante o fim-de-semana e filtrou-se, em seguida, e evaporou-se. Colocou-se o resíduo numa coluna ((ISOLUTE®PRS, 10 g) e eluiu-se com MeCN, MeOH e,

depois, MeOH (sat. com NH₃). Obteve-se 536 mg de produto oleoso, rendimento 72%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,23-1,32 (m, 8H), 1,45-1,52 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H) e 7,27-7,33 (m, 1H)

b) Ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]tio}fenil)acético

Arrefeceu-se ácido 4-mercaptofenilacético (995 mg, 5,915 mmol) em THF (15 mL) num banho de gelo e adicionou-se hidreto de sódio (55-65%, 520 mg, 13 mmol). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos e adicionou-se, então, éster metílico do ácido 2-bromometil-benzóico (1,49 g, 6,507 mmol) em THF (5 mL). Agitou-se a mistura resultante, dum dia para o outro e deixou-se subir a temperatura até à temperatura ambiente. Juntou-se água e agitou-se a mistura, durante ca. 20 minutos. Evaporou-se, em seguida, para eliminar o THF. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 1%, pH~3 e extraiu-se, em seguida, com acetato de etilo. Combinou-se os extractos orgânicos, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE®SI, 20 g/70 mL) utilizando DCM, depois MeOH/DCM (1:99) como eluente deu 224 mg do produto desejado, rendimento 65%.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,23-7,40 (m, 5H) e 7,94 (d, 1H)).

c) 2-[[[(4-{2-[(2,4-Difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]-metil}benzoato de metilo

Combinou-se ácido (4-{[2-(metoxicarbonil)benzil]tio}fenil)acético (581 mg, 1,836 mmol) e *N*-(2,4-difluorobenzil)-*N*-heptilamina (465,3 mg, 1,968 mmol) em DMF e arrefeceu-se a mistura num banho de gelo. Adicionou-se HOBt (260,6 mg, 1,928 mmol) e TBTU (619 mg, 1,928 mmol), seguido de DIPEA (747,7 mg, 5,785 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, dum dia para o outro e evaporou-se em seguida. Partilhou-se a mistura resultante entre acetato de etilo e solução aquosa (sat.) de hidrogenocarbonato de sódio. Extraiu-se a porção aquosa com acetato de etilo e secou-se os extractos orgânicos reunidos com sulfato de magnésio e evaporou-se em seguida. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 20 g/70 mL) utilizando acetato de etilo/heptano (5:95, depois 10:90) como eluente deu 767 mg do produto desejado, rendimento 77%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,88-0,93 (m, 3H), 1,23-1,34 (m, 8H), 1,48-1,57 (m, 2H), 3,19-3,24, 3,30-3,37 (m, m, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,50, 4,63 (s, s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,78-6,89 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 8H) e 7,95 (d, 2H).

d) Ácido 2-[[[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico

Dissolveu-se 2-[[[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}-benzoato de metilo (31 mg, 0,057 mmol) em THF (1 mL) e arrefeceu-se num banho de gelo.

Adicionou-se hidróxido de lítio (2 mg, 0,075 mmol) em água (1 mL). Após a adição, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura, dum dia para o outro. A LC-MS mostrou que havia muito pouco produto. Adicionou-se mais hidróxido de lítio (3 mg) e agitou-se a mistura, durante mais 6 dias e a HPLC mostrou cerca de 30% de produto. Adicionou-se mais (3 mg) de hidróxido de lítio e agitou-se a mistura, durante mais 13 dias. Evaporou-se sob vácuo para eliminar o THF. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 10%, pH3 e extraiu-se com acetato de etilo (x2). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 500 g/3 mL) utilizando DCM, MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluente deu 17 mg do produto desejado, rendimento 56%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,93 (m, 3H), 1,25-1,34 (m, 8H), 1,52-1,60 (m, 2H), 3,27, 3,37 (t, t, 2H), 3,71, 3,76 (s, s, 2H), 4,55, 4,65 (s, s, 2H), 6,80-6,92 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,42-7,47 (m, 1H) e 7,95-7,98 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 14,01, 22,51, 26,78, 26,85, 27,28, 28,56, 28,85, 28,93, 31,65, 31,70, 38,22, 39,94, 40,25, 41,57, 41,60, 45,16, 46,48, 47,94, 103,53 (t), 104,26(t), 111,50(l), 111,71(l), 119,65(d), 120,37(d), 127,05, 128,95 (l), 129,61, 129,68, 131,15, 131,66(d), 131,76(d), 132,41, 132,80, 132,88, 133,85, 134,03, 140,43, 160,58 (dd), 160,91(dd), 162,21(dd), 162,53(dd), 170,46, 171,44 e 171,54.

Exemplo 3

a) Ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]oxi}fenil)acético

Dissolveu-se ácido 4-hidroxifenilacético (760 mg, 4,995 mmol) em etanol (99,5%, 20 mL). Adicionou-se hidróxido de potássio (560,5 mg, 9,99 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Juntou-se, então, éster metílico do ácido 2-bromometilbenzóico (1144,2 mg, 4,995 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante até refluxo durante 2 horas e evaporou-se, em seguida, sob vácuo até secar. Adicionou-se água e acetato de etilo ao resíduo e separou-se as fases. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico a 10%, pH~5 e extraiu-se, em seguida, com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se sob vácuo até secar. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/6 mL) utilizando DCM, MeOH/DCM (1:99) como eluente deu o produto desejado (262 mg), rendimento 17,5%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,61 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,76 (d, 1H) e 8,04 (d, 1H).

b) 2-[(4-{2-[Benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]bem-zoato de metilo

Dissolveu-se ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]oxi}fenil)acético (50 mg, 0,166 mmol) em DCM (2 mL), adicionou-se N-hexilbenzilamina (38,2 mg, 0,2 mmol), adicionou-se, então, EDC (38,3 mg, 0,2 mmol) e adicionou-se, em

seguida, DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. Adicionou-se HCl a 1% (1 mL) e água (1 mL) na mistura. Separou-se as duas fases utilizando um Tubo de Filtração Whatman. Evaporou-se a solução orgânica obtida sob vácuo e ficou o produto oleoso (71 mg). Foi, depois, utilizado directamente no passo seguinte.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,91 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 6H), 1,47-1,58 (m, 2H), 3,21, 3,39 (t, t, 2H), 3,65, 3,75 (s, s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,53, 4,64 (s, s, 2H), 5,51, 5,52 (s, s, 2H), 6,96, 6,99 (d, d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23-7,42 (m, 6H), 7,59 (t, 1H), 7,78 (d, 1H) e 8,06 (d, 1H).

c) Ácido 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico

Arrefeceu-se 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (70 mg, 0,148 mmol) em THF (2 mL) num banho de gelo. Juntou-se hidróxido de lítio (7,08 mg, 0,296 mmol) em água (1 mL). Retirou-se em seguida o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura, dum dia para o outro. A HPLC mostrou que a reacção não estava concluída. Adicionou-se mais hidróxido de lítio (0,2 M, 0,5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante mais 4 dias. Evaporou-se, em seguida, sob vácuo para eliminar o THF. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 1%, pH=3-4 e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 mL) utilizando DCM, MeOH/DCM (1:99 e, depois, 2:98) como eluente deu 24 mg do produto desejado, rendimento 35%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,90 (m, 3H), 1,21-1,30 (m, 6H), 1,46-1,58 (m, 2H), 3,21, 3,39 (t, t, 2H), 3,68, 3,77 (s, s, 2H), 4,53, 4,65 (s, s, 2H), 5,53, 5,54 (s, s, 2H), 6,95, 6,98 (d, d, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H) e 8,16 (d, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 13,94, 13,97, 22,49, 22,53, 26,47, 26,57, 27,29, 28,36, 31,40, 31,50, 39,82, 40,12, 46,50, 47,43, 48,28, 51,31, 68,21, 115,15, 126,25, 126,85, 127,20, 127,24, 127,36, 127,48, 127,54, 127,97, 128,49, 128,87, 129,76, 129,89, 131,52, 133,18, 136,80, 137,57, 140,40, 157,59, 170,60, 171,76 e 172,03.

Exemplo 4

a) 2-[(4-{2-[(2,4-Difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo

Adicionou-se *N*-(2,4-difluorobenzil)-*N*-heptilamina (106 mg, 0,44 mmol) para ácido (4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]oxi}fenil)acético (120 mg, 0,4 mmol) em DCM (10 mL), seguido de EDC (84,3 mg, 0,44 mmol) e, depois, DMAP (54 mg, 0,44 mmol). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, dum dia para o outro e lavou-se, em seguida, com ácido clorídrico a 1%, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/15 mL) utilizando DCM e MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluente, deu 155 mg do produto desejado, rendimento 74%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,88-0,92 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 8H), 1,49-1,57 (m, 2H), 3,24, 3,34 (t, t, 2H), 3,66, 3,72 (s, s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,53, 4,62 (s, s, 2H), 5,50, 5,51 (s, s, 2H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,95, 6,98 (d, d, 2H), 6,99-7,04, 7,29-7,33 (m, m, 1H), 7,17, 7,20 (d, d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H) e 8,05 (d, 1H).

b) Ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico

Adicionou-se hidróxido de lítio (13,3 mg, 0,554 mmol) em água (1,5 mL) para **70335** 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (145 mg, 0,277 mmol) dissolvido em THF (3 mL). A mistura esteve, então, na estufa de microondas (Sintetizador de Smith) a 150 °C, durante 7 minutos e evaporou-se, em seguida, para eliminar o THF. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 1%, pH~4 e extraiu-se em seguida com acetato de etilo (x2). Combinou-se as porções orgânicas, lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se, em seguida. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 mL) utilizando DCM seguido de MeOH/DCM (0,5:99,5, depois 1:99) como eluente deu 94 mg do produto desejado, rendimento 67%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,91 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 8H), 1,48-1,56 (m, 2H), 3,23, 3,34 (t, t, 2H), 3,68, 3,73 (s, s, 2H), 4,52, 4,63 (s, s, 2H), 5,53 (s, 1, 2H), 6,77-6,87 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,99-7,04, 7,27-7,33 (m,

m, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,78 (d, 1H) e 8,15 (d, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 14,00, 22,51, 26,75, 26,84, 27,26, 28,54, 28,86, 28,94, 31,64, 31,70, 39,75, 40,08, 41,39, 45,05, 46,30, 47,98, 68,21, 103,67 (t), 104,12 (t), 111,52 (d), 115,17, 119,80 (d), 120,52 (d), 126,97, 127,04, 127,21, 128,81 (l), 129,78, 129,85, 131,52, 133,16, 140,33, 157,65, 160,48 (dd), 160,85 (dd), 162,13 (dd), 162,46 (dd), 171,01, 171,93 e 171,99.

Exemplo 5

a) *N*-(2,4-Difluorobenzil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida

Dissolveu-se ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (108 mg, 0,650 mmol) em DMF. Adicionou-se *N*-(2,4-difluorobenzil)-*N*-heptilamina (164,7 mg, 0,682 mmol). Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo. Adicionou-se TBTU (219 mg, 0,682 mmol) seguido de DIPEA (0,238 mL, 1,365 mmol). Agitou-se a mistura, dum dia para o outro e deixou-se a temperatura subir até à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etilo e solução aquosa (sat.) de hidrogenocarbonato de sódio e separou-se, então, as duas fases. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Combinou-se as fases orgânicas e secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/15 mL) utilizando DCM e, em seguida, MeOH/DCM (1:99) como eluente deu 223 mg do produto desejado, rendimento 88%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,90 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,60, 2,67 (t, t, 2H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,15, 3,32 (t, t, 2H), 4,41, 4,60 (s, s, 2H), 6,75-6,85 (m, 4H), 6,90-6,96, 7,12-7,18 (m, m, 1H) e 7,00, 7,04 (d, d, 2H).

b) 2-[(4-{3-[(2,4-Difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo

Misturou-se *N*-(2,4-difluorobenzil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (195 mg, 0,501 mmol), éster metílico do ácido 2-bromometilbenzóico (120,4 mg, 0,526 mmol) e carbonato de potássio anidro (103 mg, 0,751 mmol) em acetonitrilo (15 mL). Aqueceu-se a mistura até refluxo, dum dia para o outro e evaporou-se, em seguida, até à secura. Adicionou-se água e acetato de etilo e separou-se as duas fases. Secou-se a fase orgânica (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 mL) utilizando heptano/DCM (50:50), seguido de DCM e, depois, MeOH/DCM (0,5:99,5) como eluente deu 187 mg do produto desejado, rendimento 69,5%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,87-0,91 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,44-1,56 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,14, 3,32 (t, t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,43, 4,59 (s, s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,75-6,97 (m, 4H), 7,08-7,28 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,76 (d, 1H) e 8,04 (d, 1H),

c) Ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico

Adicionou-se hidróxido de lítio (13,3 mg, 0,554 mmol) em água (1 mL) para 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (149 mg, 0,277 mmol) dissolvido em THF (2 mL). Colocou-se então a mistura na estufa de microondas (Sintetizador de Smith) a 150 °C, durante 7 minutos e evaporou-se, em seguida, para eliminar o THF. Acidificou-se o resíduo com ácido clorídrico a 1%, pH~4 e extraiu-se com acetato de etilo (x2). Combinou-se os extractos orgânicos e lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se, em seguida. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 2 g/6 mL) utilizando DCM, seguido de MeOH/DCM (1:99) como eluente deu 121 mg do produto desejado, rendimento 83%:

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,93 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 8H), 1,49-1,58 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,17, 3,37 (t, t, 2H), 4,46, 4,65 (s, s, 2H), 5,58, 5,59 (s, s, 2H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,99-7,04, 7,27-7,31 (m, m, 1H), 7,14, 7,17 (d, d, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H) e 8,19-8,22 (d, 1H),

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 13,96, 22,46, 22,49, 26,67, 26,85, 27,38, 28,57, 28,80, 28,94, 30,69, 30,84, 31,58, 31,67, 35,01, 35,26, 41,63, 44,76, 44,78, 46,43, 47,78, 68,15, 103,60(t), 104,07(t), 111,41(dd), 111,49 (dd), 114,91, 119,74 (d), 120,45 (d), 126,86, 127,12, 128,53 (l), 129,40,

131,49, 131,58, 133,15, 133,32, 140,54, 157,12, 160,33 (dd), 160,81 (dd), 162,07 (dd), 162,33 (dd), 171,07, 173,04 e 173,11.

Exemplo 6

a) Dissolveu-se ácido 3-(4-mercaptofenil)propanóico (2,0 g, 10,97 mmol) em THF anidro (60 mL) e arrefeceu-se até 0 °C. Adicionou-se hidreto de sódio (0,64 g, 24,1 mmol). Agitou-se a mistura durante 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, 2-(bromometil)benzoato de metilo (2,77 g, 12,07 mmol) dissolvido em THF anidro (10 mL). Deixou-se aquecer a solução até à temperatura ambiente e agitou-se, dum dia para o outro. A adição gota a gota de água (10 mL) desactivou o hidreto de sódio remanescente. Eliminou-se o solvente por evaporação, e acidificou-se o resíduo até pH 3 (HCl a 1%). Lavou-se a fase aquosa com AcOEt (3 × 10 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e, depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). A eliminação do solvente por evaporação deu 2,26 grama de ácido 3-(4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]tio}fenil)propanóico (rendimento 62,3%).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,66 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,36 (t, 1H) e 7,94 (d, 1H).

b) 2-[[[4-{3-[(2,4-Difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]-metil]benzoato de metilo

Dissolveu-se *N*-(2,4-difluorobenzil)-*N*-heptilamina (0,64 g, 2,65 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se ácido 3-(4-{[2-(metoxycarbonil)benzil]tio}fenil)propanóico (0,80 g, 2,41 mmol) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanamínio (0,85 g, 2,65 mmol) e diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se, dum dia para o outro. Adicionou-se AcOEt (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de hidrogenocarbonato de sódio (aq, 10 mL). Eliminou-se o AcOEt por evaporação e purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO_4). Eliminou-se o solvente por evaporação e deu 1,10 grama de 2-[[[4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil]benzoato de metilo (rendimento 82,2%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H), 1,22-1,32 (m, 8H), 1,47-1,55 (m, 2H), 2,55, 2,66 (t, t, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,16, 3,33 (t, t, 2H), 3,89, 3,90 (s, s, 3H), 4,44, 4,60 (s, s, 2H), 4,50, 4,51 (s, s, 2H), 6,76-6,85 (m, 2H), 6,92-6,96, 7,20-7,25 (m, m, 4H), 7,07, 7,12 (d, d, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H) e 7,91-7,92 (m, 1H).

c) Ácido 2-{\[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]-metil}benzóico

Dissolveu-se 2-{\[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]-metil}benzoato de metilo (1,05 g, 1,89 mmol) em EtOH (95%, 5 mL), adicionou-se hidróxido de potássio (0,21 g, 3,77 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (7 min, 150 °C). O processamento foi através da adição de AcOEt (5 mL) e lavagem com HCl (2 $\times$ 5 mL, 1 M). Secou-se a camada orgânica (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,96 grama de ácido 2-{\[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]me-til}benzóico (rendimento 94,3%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,88-0,92 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 8H), 1,50-1,57 (m, 2H), 2,64, 2,69 (t, t, 2H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,20, 3,34 (t, t, 2H), 4,48, 4,62 (s, s, 2H), 4,55, 4,56 (s, s, 2H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,98-7,03, 7,27-7,30 (m, m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H) e 8,03 (d, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 14,01, 22,51, 22,54, 26,74, 26,90, 27,42, 28,63, 28,86, 28,98, 30,92, 31,18,

31,64, 31,72, 34,65, 38,23, 38,28, 41,58, 44,82, 46,44, 47,77, 103,46 (t), 104,14(t), 111,52(dd), 111,58(dd), 119,74(dd), 120,51(dd), 127,09, 128,55, 128,63, 129,03, 131,16, 131,49, 131,55, 131,78 (dd), 132,30, 132,50, 132,96, 140,04, 140,11, 140,59, 140,68, 160,47(dd), 160,88(dd), 162,16(dd), 162,44(dd), 170,88(l), 172,56 e 172,59.

Exemplo 7

a) Dissolveu-se *N*-(2,3-dimetoxibenzil)butan-1-amina (0,59 g, 2,65 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se ácido 3-(4-hidroxifenil)propanóico (0,4 g, 2,41 mmol) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanamínio (0,85 g, 2,65 mmol) e diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se, dum dia para o outro. Adicionou-se AcOEt (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de hidrogenocarbonato de sódio (aq, 10 mL). Eliminou-se o AcOEt por evaporação e purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação e deu 1,08 grama de *N*-butil-*N*-(2,3-dimetoxibenzil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (rendimento 82,3%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,85-0,89 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 2,60, 2,65 (t, t, 2H), 2,88, 2,94 (t, t, 2H), 3,13, 3,33 (t, t, 2H), 3,78, 3,80 3,83, 3,85 (s, s, s, s, 6H), 4,43, 4,68 (s, s, 2H), 6,57, 6,67 (d, d, 1H), 6,74-6,86 (m, 3H) e 6,95-7,05 (m, 3H).

b) Dissolveu-se *N*-butil-*N*-(2,3-dimetoxibenzil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (50 mg, 0,13 mmol) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,034 g, 0,15 mmol) em acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (37 mg, 0,27 mmol). Agitou-se a mistura, a 60 °C, durante três horas. Adicionou-se trisamina suportada em polímero (0,3 eq) e agitou-se dum dia para o outro. Eliminou-se o polímero por filtração e eliminou-se o solvente por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com três porções de água. Depois de secar o produto em bruto (MgSO_4), eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO_4). A eliminação do solvente por evaporação deu 15 mg de 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (21,4%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,95 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,62, 2,69 (t, t, 2H), 2,95, 3,01 (t, t, 2H), 3,17, 3,36 (t, t, 2H), 3,83, 3,86, 3,89, 3,90, 3,93, 3,94 (s, s, s, s, s, s, 9H), 4,48, 4,71 (s, s, 2H), 5,50, 5,52 (s, s, 2H), 6,62, 6,75 (d, d, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,11, 7,19 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,78 (t, 1H) e 8,04-8,07 (m, 1H).

c) Dissolveu-se 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (15 mg, 0,029 mmol) em THF/água (2/1, 2 mL) e adicionou-se LiOH (1,4 mg, 0,058 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (150 °C, 7 min). O processamento foi efectuado adicionando AcOEt (10 mL) e lavando a fase orgânica com duas porções de HCl (2 × 5 mL, 1 M). Secou-se a fase orgânica (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação, para dar 13 mg de ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico (rendimento 89%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,89-0,95 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,62, 2,69 (t, t, 2H), 2,95, 3,01 (t, t, 2H), 3,17, 3,36 (t, t, 2H), 3,83, 3,85, 3,88, 3,89 (s, s, s, s, 6H), 4,48, 4,71 (s, s, 2H), 5,50, 5,52 (s, s, 2H), 6,62, 6,75 (d, d, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,11, 7,19 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,78 (t, 1H) e 8,04-8,07 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl_3): δ 13,76, 13,85, 20,02, 20,21, 29,55, 30,30, 30,69, 30,84, 30,96, 35,13, 35,34, 42,60, 46,17, 46,37, 47,20, 55,69, 55,75, 60,35, 61,74, 68,20,

111,23, 111,79, 114,88, 114,96, 118,79, 120,88, 124,15, 124,21, 126,81, 127,18, 127,26, 129,46, 130,51, 131,25, 131,52, 133,23, 133,65, 140,59, 146,50, 147,17, 152,48, 152,61, 157,02, 157,10, 170,79, 172,93 e 173,25.

Exemplo 8

a) Dissolveu-se *N*-(2,3-dimetoxibenzil)-*N*-heptilamina (0,70 g, 2,65 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se ácido 3-(4-hidroxifenil)propanóico (0,4 g, 2,41 mmol) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanamínio (0,85 g, 2,65 mmol) e diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se, dum dia para o outro. Adicionou-se AcOEt (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de hidrogenocarbonato de sódio (aq, 10 mL). Eliminou-se o AcOEt por evaporação e purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação e deu 0,98 grama de *N*-(2,3-dimetoxibenzil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida (rendimento 70%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,85-0,89 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,47-1,56 (m, 2H), 2,62, 2,67 (t, t, 2H), 2,89, 2,95 (t, t, 2H), 3,14, 3,33 (t, t, 2H), 3,79, 3,80, 3,84, 3,85 (s, s, s, s, 6H), 4,45, 4,69 (s, s, 2M), 6,58, 6,68 (d, d, 1H), 6,74-6,88 (m, 3H) e 6,96-7,05 (m, 3H).

b) Dissolveu-se *N*-(2,3-dimetoxibenzil)-*N*-heptil-3-(4-hidroxifenil)propanamida 0,196 g, 0,47 mmol) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,12 g, 0,52 mmol) em acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (131 mg, 0,95 mmol). Agitou-se a mistura a 60 °C durante três horas. Adicionou-se trisamina suportada em polímero (0,3 eq) e agitou-se, dum dia para o outro. Eliminou-se o polímero por filtração, eliminou-se o solvente por evaporação, adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com três porções de água. Depois de secar o produto em bruto (MgSO_4) e ter eliminado o solvente por evaporação, purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amônio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm $\times$ 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO_4). A eliminação do solvente por evaporação deu 39 mg de 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimento 14,6%).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,89 (m, 3H), 1,19-1,30 (m, 8H); 1,46-1,55 (m, 2H), 2,60, 2,66 (t, t, 2H), 2,93, 2,98 (t, t, 2H), 3,14, 3,33 (t, t, 2H), 3,80, 3,83, 3,86, 3,87, 3,90, 3,91 (s, s, s, s, s, s, 9H), 4,45, 4,68 (s, s, 2H), 5,48, 5,49 (s, s, 2H), 6,59, 6,73 (d, d, 1H), 6,81-7,01 (m, 4H) 7,08, 7,16 (d, d, 2H) 7,35-7,39 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,76 (t, 1H) e 8,01-8,04 (m, 1H).

c) Dissolveu-se 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxo-propil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (39 mg, 0,069 mmol) em THF/água (2/1, 2 mL) e adicionou-se LiOH (3,3 mg, 0,14 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (150 °C, 7 min). O processamento foi efectuado adicionando AcOEt (10 mL) e lavando a fase orgânica com duas porções de HCl (2 $\times$ 5 mL, 1 M). Secou-se a fase orgânica (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação para dar 30 mg de ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico (rendimento 78,9).

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,84-0,87 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 8H), 1,45-1,55 (m, 2H), 2,63, 2,69 (t, t, 2H), 2,93, 2,99 (t, t, 2H), 3,13, 3,33 (t, t, 2H), 3,79, 3,81, 3,84, 3,85 (s, s, s, s, 6H), 4,45, 4,69 (s, s, 2H), 5,52, 5,53 (s, s, 2H), 6,60, 6,72 (d, d, 1H), 6,79-7,01 (m, 4H) 7,08, 7,16 (d, d, 2H) 7,36-7,41 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,79 (t, 1H) e 8,13-8,16 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros. 125 MHz. CDCl_3): δ 14,04, 22,52, 22,56, 26,77, 26,96, 27,45, 28,60, 28,92, 29,03, 30,83, 30,97, 31,66, 31,75, 35,16, 35,36, 42,61, 46,42, 46,46, 47,45, 55,69,

55,75, 60,35, 60,73, 68,19, 111,26, 111,83, 114,88, 114,95, 118,84, 120,91, 124,14, 124,20, 126,85, 127,15, 127,22, 129,46, 130,52, 131,26, 131,51, 133,19, 133,66, 140,61, 146,59, 147,19, 152,48, 152,60, 157,02, 157,11, 170,77, 172,92 e 173,23.

Exemplo 9

a) N-(3-etoxipropil)-N-(4-isopropilbenzil)amina

Dissolveu-se p-iso-propilbenzaldeído (1,007 g, 6,798 mmol) em metanol (5 mL). Adicionou-se ortoformato de trimetilo (5 mL). Adicionou-se, em seguida, 3-etoxipropilamina (681 mg, 6,6 mmol) seguido de ácido acético (0,2 mL). Depois de repousar à temperatura ambiente, dum dia para o outro, adicionou-se DCM (5 mL) seguido de boro-hidreto sobre suporte polimérico (5,28 g, 13,2 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 4 dias e filtrou-se, em seguida. Evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo, dividiu-se em seguida em duas porções e carregou-se em 2 colunas (ISOLUTE® PRS, 10 g/70 mL, humedecidas com acetonitrilo). Eluiu-se com acetonitrilo, seguido de metanol e, depois, metanol (sat. com NH₃). Juntou-se as fracções do produto e evaporou-se. Obteve-se 1,283 g de produto oleoso, rendimento 83%.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 7,18 (d, 2H) e 7,24 (d, 2H).

b) Dissolveu-se N-(3-etoxipropil)-N-(4-isopropilbenzil)-amina (0,62 g, 2,65 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se ácido

3-(4-hidroxifenil)propanóico (0,4 g, 2,41 mmol) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-metileno]-*N*-metilmetanamínio (0,85 g, 2,65 mmol) e diisopropiletilamina (0,65 g, 5,05 mmol). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se, dum dia para o outro. Adicionou-se AcOEt (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de hidrogenocarbonato de sódio (aq, 10 mL). Eliminou-se o AcOEt por evaporação e purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação e deu 1,0 grama de *N*-(3-etoxipropil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-isopropilbenzil)propanamida (rendimento 75,8%).

RMN de ¹H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,16-1,21 (m, 3H), 1,26, 1,27 (d, d, 6H), 1,75-1,80, 1,84-1,90 (m, m, 2H), 2,64, 2,74 (t, t, 2H), 2,86-3,00 (m, 3H), 3,33, 3,37 (t, t, 2H), 3,41-3,50 (m, 4H), 4,43, 4,62 (s, s, 2H), 6,80-6,84 (m, 2H) e 6,97-7,22 (m, 6H).

c) Dissolveu-se *N*-(3-etoxipropil)-3-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-isopropilbenzil)propanamida (0,18 g, 0,47 mmol) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,12 g, 0,52 mmol) em

acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (131 mg, 0,95 mmol). Agitou-se a mistura, a 60 °C, durante três horas. Adicionou-se trisamina suportada em polímero (0,3 eq) e agitou-se, dum dia para o outro. Eliminou-se o polímero por filtração, eliminou-se o solvente por evaporação, adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com três porções de água. Depois de secar o produto em bruto (MgSO₄) e ter eliminado o solvente por evaporação, purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amônio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). A eliminação do solvente por evaporação deu 0,16 grama de 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimento 63,5%).

RMN de ¹H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,17, 1,21 (t, t, 3H), 1,27, 1,28 (d, d, 6H), 1,75-1,80, 1,84-1,89 (m, m, 2H), 2,63, 2,73 (t, t, 2H), 2,89-3,04 (m, 3H), 3,32, 3,37 (t, t, 2H), 3,41-3,50 (m, 4H), 3,93, 3,94 (s, s, 3H), 4,46, 4,61 (s, s, 2H), 5,51, 5,53 (s, s, 2H), 6,92, 6,95 (d, d, 2H), 7,04-7,22 (m, 6H), 7,40 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H) e 8,05-8,07 (m, 1H).

d) Dissolveu-se 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoato de metilo

(0,16 g, 0,30 mmol) em THF/água (2/1, 2 mL) e adicionou-se LiOH (14,4 mg, 0,60 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (150 °C, 7 min). O processamento foi efectuado adicionando AcOEt (10 mL) e lavando a fase orgânica com duas porções de HCl (2 × 5 mL, 1 M). Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,108 grama de ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico (rendimento 69,3%).

RMN de ¹H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,15, 1,19 (t, t, 3H), 1,23-1,25 (m, 6H), 1,74-1,79, 1,84-1,89 (m, m, 2H), 2,66, 2,76 (t, t, 2H), 2,86-3,03 (m, 3H), 3,30, 3,36 (t, t, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 4,44, 4,61 (s, s, 2H), 5,55, 5,56 (s, s, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,02-7,20 (m, 6H), 7,40 (t, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H) e 8,15-8,18 (m, 1H).

RMN de ¹³C (rotâmeros, 125 MHz, CDCl₃): δ 15,15, 23,98, 27,78, 28,61, 30,93, 31,01, 33,73, 35,07, 35,38, 43,86, 44,13, 47,96, 51,26, 66,06, 66,22, 66,82, 67,98, 68,13, 114,77, 126,03, 126,38, 126,72, 126,97, 127,90, 129,31, 131,31, 132,88, 133,23, 133,39, 133,84, 134,56, 140,30, 140,38, 147,71, 148,05, 156,90, 170,48, 173,02 e 173,26.

Exemplo 10

a) N-(2,4-difluorobenzil)-N-propilamina

Dissolveu-se 2,4-difluorobenzaldeído (1,003 g, 7,055 mmol) em metanol (5 mL). Adicionou-se ortoformato de trimetilo (5 mL).

Adicionou-se em seguida propilamina (401 mg, 6,784 mmol), seguida de ácido acético (0,2 mL). Após 1 hora, adicionou-se DCM (5 mL) seguido de boro-hidreto suportado em polímero (2,5 mmol/g, 5,42 g, 13,55 mmol). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 dias e filtrou-se, em seguida. Evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo, dividiu-se, então, em duas porções e carregou-se em duas colunas (ISOLUTE®PRS, 10 g/70 mL, humedecidas com acetonitrilo). Eluiu-se com acetonitrilo, seguido de metanol e, depois, metanol (sat. com NH₃). Juntou-se as fracções do produto e evaporou-se. Obteve-se (892 mg) de produto oleoso, rendimento 71%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H) e 7,27-7,33 (m, 1H).

b) N-(2,4-difluorobenzil)-3-(4-hidroxifenil)-N-propilpropanamida

Arrefeceu-se ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (245 mg, 1,474 mmol) em DMF (5 mL) num banho de gelo. Adicionou-se N-(2,4-difluorobenzil)-N-propilamina (300,4 mg, 1,622 mmol) e depois TBTU (521 mg, 1,622 mmol), seguido de DIPEA (400 mg, 3,096 mmol). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. Adicionou-se solução aquosa (sat.) de hidrogenocarbonato de sódio. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo (x2). Combinou-se os extractos e secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/25 mL) utilizando DCM/heptano (50:50), DCM e

em seguida MeOH/DCM (1:99, depois 2:98) como eluente deu 336 mg do produto desejado, rendimento 68%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 300 MHz, CDCl_3): δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 2,59, 2,65 (t, t, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,11, 3,27 (t, t, 2H), 4,40, 4,59 (s, s, 2H), 6,71-7,03 (m, 6H), 7,07-7,16 (m, 1H) e 7,79 (s, 1, 1H).

c) 2-[(4-{3-[(2,4-Difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzoato de metilo

Dissolveu-se N-(2,4-difluorobenzil)-3-(4-hidroxifenil)-N-propilpropanamida (290 mg, 0,87 mmol) em acetonitrilo (10 mL). Adicionou-se éster metílico do ácido 2-bromometil-benzóico (209 mg, 0,913 mmol), seguido de carbonato de potássio anidro (180 mg, 1,305 mmol). Aqueceu-se a mistura, até refluxo, dum dia para o outro e evaporou-se, em seguida, até secar. Adicionou-se água e acetato de etilo e separou-se as duas fases. Secou-se a fase orgânica (sulfato de magnésio) e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 20 g/70 mL) utilizando DCM e depois MeOH/DCM (1:99) como eluente deu 184 mg do produto desejado, rendimento 44%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 0,85-0,92 (m, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,61, 2,68 (t, t, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,15, 3,32 (t, t, 2H), 3,92, 3,93 (s, s, 3H), 4,45, 4,62 (s, s, 2H), 5,51, 5,52 (s, s, 2H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,92-6,99, 7,23-7,27 (m, m, 3H), 7,12, 7,16 (d, d, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,57 (t, 1H) 7,78 (d, 1H) e 8,04-8,07 (m, 1H).

d) Ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico

Aqueceu-se, a 150 graus durante 7 minutos, uma mistura de 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)-metil]benzoato de metilo (0,184 g, 0,382 mmol) e hidróxido de lítio (0,018 g, 0,76 mmol) em THF (2 mL) e água (2 mL). Diluiu-se a mistura com água, acidificou-se com ácido clorídrico e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se os extractos reunidos com sulfato de magnésio e evaporou-se, para dar ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, 3), 1,4-1,6 (m, 2), 2,6-2,7 (m, 2), 2,9-3,0 (m, 2), 3,05-3,15 e 3,25-3,35 (multipletos, rotâmeros, 2), 4,4 e 4,6 (singuletos, rotâmeros, 2), 5,5 (m, 2), 6,7-6,8 (m, 2), 6,9-7,0 (m, 2), 7,05-7,2 (m, 2), 7,4 (t, 1), 7,6 (t, 1), 7,8 (d, 1), 8,15 (d, 1).

Exemplo 11

a) 2-([4-(2-{Etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio)metil]benzoato de metilo

Misturou-se etil[4-(trifluorometil)benzil]amina (284 mg, 1,40 mmol) e ácido (4-{[2-(metoxicarbonil)benzil]tio}fenil)-acético (443 mg, 1,40 mmol, Ver Exemplo 2 b) em DMF (15 mL). Adicionou-se TBTU (472 mg, 1,47 mmol) e adicionou-se, em seguida, DIPEA (190 mg, 1,47 mmol). Agitou-se a mistura à

temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se AcOEt (20 mL). Lavou-se, então, a mistura com solução aquosa (sat.) de hidrogenocarbonato de sódio, HCl a 1%, água (x2) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. Ficou o composto em epígrafe (663 mg), rendimento 94%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 1,08-1,15 (m, 3H), 3,31, 3,45 (q, q, 2H), 3,63, 3,76 (s, s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,52-4,66 (m, 4H), 7,09-7,40 (m, 8H), 7,56, 7,62 (d, d, 2H) e 7,94 (d, 2H).

b) Ácido 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}metil)benzóico

Dissolveu-se 2-([4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}metil)benzoato de metilo (640 mg, 1,276 mmol) em THF (20 mL). Adicionou-se hidróxido de lítio (61 mg, 2,552 mmol) em água (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente e seguiu-se a reacção por LC-MS. Depois de 24 horas, adicionou-se mais hidróxido de lítio (30 mg) e água (10 mL). Após um total de 70 horas, a LC-MS mostrou que a reacção estava concluída. Evaporou-se a mistura para eliminar o THF. Lavou-se o resíduo com éter dietílico, acidificou-se, em seguida, com HCl a 10%, pH=2, e extraiu-se com AcOEt (x2). Combinou-se os extractos e lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se. A cromatografia do resíduo numa coluna (ISOLUTE® SI, 5 g/25 mL), utilizando DCM e, depois, MeOH/DCM (0,5:99,5, seguido de 1:99) como eluente, deu o composto em epígrafe (510 mg), rendimento 82%.

RMN de ^1H (rotâmeros, 300 MHz, CDCl_3): δ 1,07-1,15 (m, 3H), 3,31, 3,45 (q, q, 2H), 3,64, 3,77 (s, s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,55, 4,66 (s, s, 2H), 7,05-7,40 (m, 8H), 7,55, 7,60 (d, d, 2H) e 7,97 (d, 2H).

RMN de ^{13}C (rotâmeros, 75 MHz, CDCl_3): δ 12,60, 13,80, 38,17, 38,25, 40,00, 40,44, 41,63, 42,40, 47,94, 50,61, 118-134 (multiplete complexo), 140,32, 140,70, 141,50, 170,48 e 171,20.

Exemplo 12

Ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico.

a) Dissolveu-se *N*-(2-fluorobenzil)etanamina (0,554 g, 3,615 mmol) em DMF (10 mL). Adicionou-se ácido (4-hidroxifenil)acético (0,500 g, 3,286) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanamínio (1,161 g, 3,615 mmol) e *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,892 g, 6,901 mmol). Agitou-se a solução, dum dia para o outro, à temperatura ambiente. Adicionou-se AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de Na_2CO_3 (2 $\times$ 20 mL, aq). Secou-se a camada orgânica (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começou com acetonitrilo/tampão 60/40 isocrático e depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amônio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm $\times$ 250 mm,

caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação, para dar 0,69 g de *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida (rendimento 73,1%).

RMN de ^1H (Rotâmeros, 500 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (m, 3H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 4,57-4,78 (m, 2H), 6,7 (t, 2H), 6,98-7,38 (m, 6H).

b) Dissolveu-se *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida (0,381 g, 1,327 mmol) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,334 g, 1,460 mmol) em acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (0,367 g, 2,654 mmol). Agitou-se a mistura a 65 °C durante três horas. Quando a *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida tinha sido consumida, adicionou-se PS-trisamina (0,3 eq) e agitou-se a solução dum dia para o outro à temperatura ambiente. Eliminou-se o polímero por filtração e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de água, secou-se (MgSO_4) e eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,545 g de 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzoato de metilo (rendimento 94,3%).

RMN de ^1H (Rotâmeros, 300 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (m, 3H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,6-3,75 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,45-4,70 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,84-7,35 (m, 9H), 7,5 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

c) Dissolveu-se 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (0,545 g, 1,251 mmol) em EtOH (5 mL) e adicionou-se hidróxido de potássio (0,105 g, 1,877 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (7 min, 150 °C). O processamento foi por eliminação do solvente por evaporação, adição de HCl (20 mL, 1 M) e lavou-se a fase aquosa com duas porções de AcOEt (20 mL). Juntou-se as fases orgânicas e eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começando com acetonitrilo/tampão 60/40 isocrático e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,124 g de ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico (23,5%).

RMN de ¹H (Rotâmeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 3,25-3,5 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 2H), 4,5-4,75 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 6,84-7,45 (m, 9H), 7,55 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Exemplo 13

Ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico.

a) Dissolveu-se *N*-(2-fluorobenzil)etanamina (0,554 g, 3,615 mmol) em DMF (10 mL). Adicionou-se ácido 3-(4-hidroxifenil)propanóico (0,546 g, 3,286 mmol) e arrefeceu-se a mistura até 0 °C. Adicionou-se tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-metileno]-*N*-metilmetanamínio (1,161 g, 3,615 mmol) e *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,892 g, 6,901 mmol). Agitou-se a solução dum dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de Na₂CO₃ (2 × 20 mL, aq). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄) e eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começando com acetonitrilo/tampão 60/40 isocrático e depois a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄) e eliminou-se em seguida o solvente por evaporação para dar 0,803 g de *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-3-(4-hidroxifenil)-propanamida (rendimento 81,1%).

RMN de ¹H (Rotâmeros, 500 M, CDCl₃): δ 1,1 (m, 3H), 2,58-2,72 (m, 2H), 2,83-3,0 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 2H), 4,45-4,7 (m, 2H), 6,78 (t, 2H), 6,95-7,35 (m, 6H).

b) Dissolveu-se *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-3-(4-hidroxifenil)propanamida (0,400 g, 1,327 mmol) e 2-(bromometil)benzoato de metilo (0,334 g, 1,460 mmol) em acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (0,367 g, 2,654 mmol). Agitou-se a mistura a 65 °C, durante três horas. Quando a *N*-etil-*N*-(2-fluorobenzil)-2-(4-hidroxifenil)acetamida tinha sido consumida, adicionou-se PS-trisamina (0,3 eq) e agitou-se a solução, dum dia para o outro, à temperatura ambiente. Eliminou-se o polímero por filtração e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de água, secou-se (MgSO₄) e eliminou-se o solvente por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de água, secou-se (MgSO₄) e eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começando com acetonitrilo/tampão 60/40 isocrático e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL) e lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,454 g de 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (rendimento 76,1%).

RMN de ¹H (Rotâmeros, 400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (m, 3H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,9-3,03 (m, 2H), 3,18-3,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H),

4,45-4,7 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,82-7,28 (m, 8H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

c) Dissolveu-se 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzoato de metilo (0,454 g, 1,001 mmol) em EtOH (5 mL) e adicionou-se hidróxido de potássio (0,085 g, 1,514 mmol). A reacção foi realizada numa estufa de microondas de nodo único (7 min, 150 °C). O processamento foi por eliminação do solvente por evaporação, adição de HCl (20 mL, 1 M) e lavou-se a fase aquosa com duas porções de AcOEt (20 mL). Juntou-se as fases orgânicas e eliminou-se o solvente por evaporação. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (começando com acetonitrilo/tampão 60/40 isocrático e, depois, a concentração de acetonitrilo foi aumentada até 100%, o tampão foi uma mistura de acetonitrilo/água 10/90 e acetato de amónio (0,1 M, coluna KR-100-7-C8, 50 mm × 250 mm, caudal 40 mL/min). Juntou-se as fracções contendo o produto e eliminou-se o acetonitrilo por evaporação. Adicionou-se AcOEt (10 mL), lavou-se a fase orgânica com duas porções de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO₄). Eliminou-se o solvente por evaporação para dar 0,079 g de ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}-fenoxi)metil]benzóico (18,0%).

RMN de ¹H (Rotâmeros, 500 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,23-3,50 (m, 2H), 4,45-4,73 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,88-7,35 (m, 8H), 7,41 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Os Exemplos seguintes foram preparados de um modo semelhante.

Exemplo 14

Ácido 2-{{(3-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico.

Exemplo 15

Ácido 2-{{(4-{2-[(4-clorobenzil)(etil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico.

Formulações

Dissolveu-se os compostos em DMSO para se obter soluções-mães 16 mM. Antes dos ensaios, as soluções-mães foram mais diluídas em DMSO e meios de cultura.

SUBSTÂNCIA QUÍMICAS E REAGENTES GERAIS

O reagente do ensaio de Luciferase foi adquirido de Packard, EUA. As enzimas de restrição foram de Boehringer e a Vent polimerase da New England Biolabs.

LINHAS CELULARES E CONDIÇÕES DE CULTURA DE CÉLULAS

A U2-OS, (Sarcoma osteogénico, Humano) foi adquirida de ATCC, EUA. As células foram expandidas e, novamente, congeladas em lotes a partir da passagem número seis. As células foram cultivadas em meio de Dulbecco modificado por Eagle (DMEM) com glucose 25 mM, glutamina 2 mM ou L-alanil-L-glutamina 4 mM, 10% de soro fetal de vitelo, a 5% de CO₂. Utilizou-se soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS) sem adição de cálcio ou magnésio. Todos os reagentes de cultura de células foram de Gibco (EUA) e as placas de 96 poços para cultura de células foram adquiridas de Wallach.

CONSTRUÇÕES DE PLASMÍDEOS PARA EXPRESSÃO HETERÓLOGA

As técnicas correntes de ADN recombinante foram realizadas como descritas por Ausubel (7). O vector relator de Luciferase, pGL5UAS (clone consiste de cinco cópias da sequência de ligação de ADN GAL4 DNA, 5'-CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT-3', clonada nos sítios SacI/XhoI do promotor pGL3 (Promega). O fragmento SacI/XhoI portador dos sítios UAS foi construído utilizando oligonucleótidos sobreponíveis emparelhados.

Os vectores de expressão utilizados baseiam-se no pSG5 (Stratagene). Todos os vectores contêm um fragmento EcoRI/NheI que codifica o domínio de ligação ao ADN da GAL4 (que codifica as posições de aminoácidos 1-145 do número de acesso da base de dados P04386) seguido de fusão na grelha com um fragmento que codifica a sequência de localização nuclear do antígeno T do vírus de Políoma. A sequência de localização nuclear foi construída utilizando oligonucleótidos sobreponíveis

emparelhados criando extremidades adesivas NheI/KpnI (5-CTAGCGCTCCTAGAAGAAACGCAAGGTTGGTAC-3'). Os domínios de ligação do PPAR α humano e de ratinho e PPAR γ humano e de ratinho foram amplificados por PCR como fragmentos KpnI/BamHI e clonados em grelha com o domínio de ligação ao ADN GAL4 e a sequência de localização nuclear. As sequências de todas as construções de plasmídeos utilizadas foram confirmadas por sequenciação.

Utilizou-se os vectores de expressão seguintes para transfecções transitórias:

vector	subtipo de PPAR codificado	referência de sequência
pSGGALhPPa	PPAR α humano	S74349, nt 625-1530
pSGGALmPPa	PPAR α murídeo	X57638, nt 668-1573
pSGGALhPPg	PPAR γ humano	U63415, nt 613-1518
pSGGALmPPg	PPAR γ murídeo	U09138, nt 652-1577
¹ refere-se às posições de nucleótidos da entrada da base de dados utilizada para expressar o domínio de ligação ao ligando.		

TRANSFECÇÕES TRANSITÓRIAS

Descongelou-se culturas-mães congeladas de células da passagem número seis e expandiu-se até à passagem número oito antes das transfecções. Tratou-se com tripsina células confluentes, lavou-se e sedimentou-se por centrifugação a $270\times g$ durante 2 minutos. Ressuspendeu-se o sedimento celular em PBS frio até uma concentração de células de cerca de 18×10^6 células/mL. Após a adição de ADN, incubou-se a suspensão das células sobre gelo durante, aproximadamente, 5 minutos antes da electroporação a 230 V, 960 μF num Gene PulserTM da Biorad, em

lotes de 0,5 mL. Adicionou-se um total de 50 µg de ADN a cada lote de 0,5 mL de células, incluindo 2,5 µg de vector de expressão, 25 µg de vector repórter e 22,5 µg de ADN não específico (pBluescript, Stratagene).

Após electroporação, diluiu-se as células até uma concentração de 320 000 células/mL em DMEM sem vermelho de fenol, e aplicou-se, aproximadamente, 25000 células/poço em placas de 96 poços. Para permitir que as células recuperassem, incubou-se as placas semeadas a 37 °C, durante 3-4 horas, antes da adição dos compostos de ensaio. Nos ensaios para o PPAR α , o meio celular foi suplementado com soro fetal de bovino (FCS) tratado com resina-carvão para evitar activação de fundo por componentes de ácidos gordos do FCS. O FCS tratado com resina-carvão foi produzido como se segue; a 500 mL de FCS inactivado termicamente, adicionou-se 10 g de carvão e 25 g de Resina de Troca Aniónica de malha 200-400 de Qualidade Analítica Bio-Rad, e manteve-se a solução num agitador magnético, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. No dia seguinte, centrifugou-se o FCS e repetiu-se o processo de tratamento durante 4-6 horas. Depois do segundo tratamento, centrifugou-se o FCS e esterilizou-se por filtração para eliminar remanescentes de carvão e resina.

PROCESSO DE ENSAIO

Diluiu-se soluções-mães de compostos em DMSO em gamas de concentrações apropriadas em placas mestras. A partir das placas mestras, diluiu-se os compostos em meios de cultura para se obter soluções de composto de ensaio para dosagens finais.

Depois de ajustar a quantidade de meio celular para 75 μ L em cada poço, adicionou-se 50 μ L da solução de composto de ensaio. Expôs-se células transfectadas transitoriamente a compostos, durante cerca de 24 horas, antes de se realizar o ensaio de detecção da luciferase. Para ensaios da luciferase, adicionou-se, manualmente, 100 μ L de reagente de ensaio a cada placa e deixou-se as placas durante, aproximadamente, 20 minutos para permitir a lise das células. Após a lise, mediu-se a actividade luciferase num contador 1420 Multiwell, Victor, da Wallach.

Compostos de referência

Utilizou-se a TZD pioglitazona como substância de referência para activação dos PPAR γ humano e murídeo. Utilizou-se ácido 5,8,11,14-Eicosatetrainóico (ETYA) como substância de referência para PPAR α humano.

Cálculos e análises

Para o cálculo dos valores de EC₅₀, estabeleceu-se uma curva concentração-efeito. Os valores utilizados foram provenientes da média de duas ou três determinações independentes (após subtracção do valor médio de fundo) e foram expressos como a percentagem da activação máxima obtida pelo composto de referência. Os valores foram representados contra o logaritmo da concentração do composto de ensaio. Os valores de EC₅₀ foram estimados por intercalação linear entre os pontos de dados e

calculando a concentração necessária para se atingir 50% da activação máxima obtida pelo composto de referência.

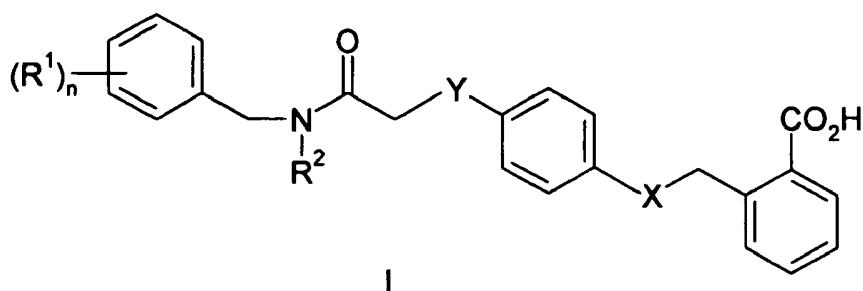
Os compostos de fórmula I têm uma EC_{50} menor do que 50 $\mu\text{mol/L}$ para o PPAR α e os compostos preferidos têm uma EC_{50} menor do que 5 $\mu\text{mol/L}$. Por exemplo, as EC_{50} de alguns dos Exemplos para o PPAR alfa humano são:

Exemplo 5	0,163 $\mu\text{mol/L}$;
Exemplo 10	0,168 $\mu\text{mol/L}$;
Exemplo 11	0,026 $\mu\text{mol/L}$; e
Exemplo 15	0,027 $\mu\text{mol/L}$.

Lisboa, 9 de Abril de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



em que

n é 0, 1 ou 2 e R¹ representa halo, um grupo alquiloC₁₋₄, o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro, um grupo alcoxiloC₁₋₄, o qual está opcionalmente substituído com um ou mais fluoro e em que quando n é 2 os substituintes R¹ podem ser iguais ou diferentes;

R² representa um grupo alquiloC₂₋₈, o qual está opcionalmente interrompido por oxigénio;

Y está ausente ou representa metileno; e

X é O ou S;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual X é O.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual X é S.
4. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior no qual Y é metileno.
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, no qual Y está ausente.
6. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior no qual R¹ é halo, um grupo alquiloC₁₋₄ ou um grupo alcóxiloC₁₋₄ e n é 0, 1 ou 2.
7. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior no qual R¹ é fluoro, metóxilo ou isopropilo quando n é 1 ou 2.
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 16, no qual n é 0.
9. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, no qual R² representa um grupo alquiloC₅₋₇.
10. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

ácido 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-{[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-{[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil}benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-({[4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}-metil)benzóico;

ácido 2-{[(3-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico; e

ácido 2-{[(4-{2-[(4-clorobenzil)(etil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

11. Composto de acordo com a reivindicação 2 seleccionado de:

ácido 2-[(4-{3-[benzil(hexil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

ácido 2-[(4-{2-[benzil(hexil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;

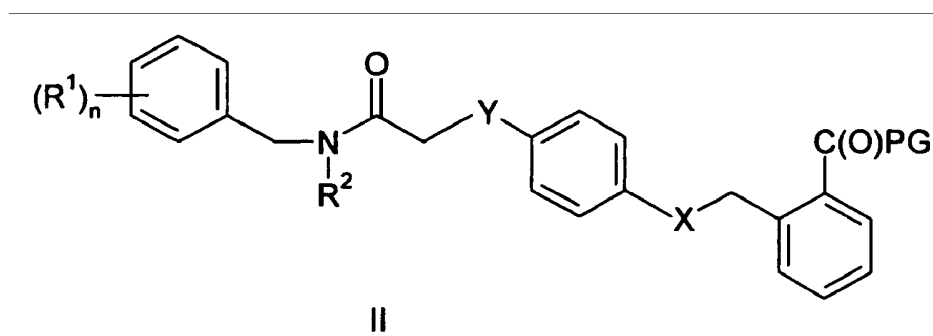
ácido 2-[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[butil(2,3-dimetoxibenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,3-dimetoxibenzil)(heptil)-amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(3-etoxipropil)(4-isopropilbenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]-benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(propil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{2-[etil(2-fluorobenzil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)metil]benzóico;
 ácido 2-[(4-{3-[etil(2-fluorobenzil)amino]-3-oxopropil}fenoxi)metil]benzóico;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

12. Composto de acordo com a reivindicação 3 seleccionado de:

ácido 2-{[(4-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico;
 ácido 2-{[(4-{3-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-3-oxopropil}fenil)tio]metil}benzóico;
 ácido 2-({[4-(2-{etil[4-(trifluorometil)benzil]amino}-2-oxoetil)fenil]tio}metil)benzóico;
 ácido 2-{[(3-{2-[(2,4-difluorobenzil)(heptil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico; e
 ácido 2-{[(4-{2-[(4-clorobenzil)(etil)amino]-2-oxoetil}fenil)tio]metil}benzóico e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

13. Formulação farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer reivindicação anterior misturado com adjuvantes, diluentes e/ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.
14. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12, no fabrico de um medicamento.
15. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12, no fabrico de um medicamento para o tratamento de resistência à insulina.
16. Processo para preparar um composto de fórmula I compreendendo fazer reagir um composto de fórmula II



na qual R^1 , R^2 , X e Y são como anteriormente definidos e PG representa um grupo de protecção para um grupo hidroxilo carboxílico com um agente de desprotecção.

17. Composto de fórmula II como descrito na reivindicação 16.
18. Combinação compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12 em combinação com um outro agente terapêutico que é útil no tratamento de distúrbios

associados com o desenvolvimento e progresso de aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes e obesidade.

Lisboa, 9 de Abril de 2008