





**COMPOSTO, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, UTILIZAÇÃO DO**  
**MESMO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE, DIABETES**  
**DO TIPO II OU SÍNDROME METABÓLICA E COMPOSIÇÃO**  
**FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O COMPOSTO**

5                   A invenção refere-se a inibidores de diacilglicerol aciltransferase. Os inibidores incluem, por exemplo, derivados de ácido fenil acrílico e propiônico e são de utilidade para o tratamento de enfermidades tais como obesidade, diabetes mellitus do tipo II  
10 e síndrome metabólica.

Os triglicéridas ou triacilgliceróis constituem a forma principal de armazenar energia em organismos eucarióticos. Nos mamíferos, estes compostos são principalmente sintetizados em três tecidos: o intestino delgado, fígado e adipócitos. Os triglicéridas  
15 ou triacilgliceróis suportam as funções principais da absorção de gordura de alimentação habitual, acondicionamento de ácidos graxos recém sintetizados, e armazenamento no tecido gorduroso (vide Subauste and Burant,  
20 Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders (2003) 3, 263-270).

O diacilglicerol O-aciltransferase, também conhecido como diglicerídeo aciltransferase ou DGAT, constitui uma enzima vital na síntese de triglicerídeos.  
25 O DGAT catalisa a etapa final e de limitação de regime na síntese de triglicerídeos a partir de 1,2-diacilglicerol (DAG) e acil graxo de cadeia longa C<sub>16</sub> como substratos. Desta maneira, o DGAT desempenha uma

função essencial no metabolismo de diacilglicerol celular e é da maior importância para a produção de triglicerídeos e homeostase de armazenamento de energia (vide Mayorek et al, European Journal of Biochemistry (1989) 5 182, 395-400).

O DGAT tem uma especificidade para sn-1,2 diacilgliceróis e aceitará uma ampla variedade de comprimentos de cadeias de acil graxo (vide Farese et al, Current Opinions in Lipidology (2000) 11, 229-234). Os 10 níveis de atividade de DGAT aumentam nas células de gordura uma vez que elas diferenciam-se *in vitro* e evidência recente sugere que o DGAT pode ser regulado em tecido adiposo de forma pós-transcrição (vide Coleman et al, Journal of Molecular Biology (1978) 253, 7256-15 7261 and Yu et al, Journal of Molecular Biology (2002) 277, 50876-50884). A atividade de DGAT é principalmente expressada no retículo endoplásmico (vide Colman, Methods in Enzymology (1992) 209, 98-104). Em hepatócitos, a atividade de DGAT mostrou ser expressada nas 20 superfícies citossólica e luminal da membrana reticular endoplásmica (vide Owen et al, Biochemical Journal (1997) 323 (pt 1), 17-21 and Waterman et al, Journal of Lipid Research (2002) 43, 1555-156). No fígado, a regulação da síntese e divisão de triglicerídeos, entre 25 retenção como gotículas citossólicas e secreção, é de importância fundamental na determinação da taxa de produção de VLDL (vide Shelness and Sellers, Current Opi-

nions in Lipidology (2001) 12, 151-157 and Owen *et al*, Biochemical Journal (1997) 323 (pt 1), 17-21).

Duas formas de DGAT foram clonadas e designadas por DGAT1 e DGAT2 (vide Cases *et al*, Proceedings of the National Academy of Science, USA (1998) 95, 13018-13023, Lardizabal *et al*, Journal of Biological Chemistry (2001) 276, 38862-38869 and Cases *et al*, Journal of Biological Chemistry (2001) 276, 38870-38876). Muito embora as duas enzimas utilizem os mesmos substratos, não existe homologia entre DGAT1 e DGAT2. Além disso, muito embora as duas enzimas sejam expressadas amplamente, existem diferenças na abundância relativa da expressão de DGAT1 e DGAT2 em vários tecidos.

O DGAT1 de camundongo de codificação de gene tem sido usado para criar camundongos que derrubam o DGAT. Estes camundongos, muito embora incapazes de expressar uma enzima de DGAT funcional (*Dgat*<sup>-/-</sup> camundongos), são viáveis e continuam a sintetizar triglicerídeos (vide Smith *et al*, Nature Genetics (2000) 25, 87-90). Isto irá sugerir que vários mecanismos Catalíticos contribuem para a síntese de triglicerídeos, tais como DGAT2. Um caminho alternativo também mostrou a formação de triglicerídeos a partir de dois diacilgliceróis pela ação de diacilglicerol transacilase (vide Lehner and Kuksis, Progress in Lipid Research (1996) 35, 169-210).

Os Dgat-/-camundongos são resistentes a obesidade induzida por dieta e permanecem magros. Quando são alimentados com uma dieta de alto teor de gordura, os Dgat-/-camundongos mantêm pesos comparáveis aos camundongos que são alimentados com um teor de gordura regular. Os Dgat-/-camundongos também têm níveis de triglicerídeos de tecidos mais baixos. A resistência ao ganho de peso observada nos camundongos derrubados, que têm uma ingestão de alimento levemente mais alta, é devida a um dispêndio de energia aumentado e a uma sensibilidade aumentada à insulina e leptina (vide Smith et al, *Nature Genetics* (2000) 25, 87-90, Chen and Farese, *Trends in Cardiovascular Medicine* (2000) 10, 188-192, Chen and Farese, *Current Opinions in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (2002) 5, 359-363 and Chen et al, *Journal of Clinical Investigation* (2002) 109, 1049-1055). Os Dgat-/-camundongos têm taxas de absorção de triglicerídeos reduzidas, metabolismo de triglicerídeos aperfeiçoado, e metabolismo de glicose aperfeiçoado, com níveis de glicose e de insulina mais baixos em seguida à carga de glicose, em comparação com camundongos do tipo silvestre (vide Buhman et al, *Journal of Biological Chemistry* (2002) 277, 25474-25479 and Chen and Farese, *Trends in Cardiovascular Medicine* (2000) 10, 188-192).

Os distúrbios ou desequilíbrios no metabolismo dos triglicérides, tanto absorção quanto a síntese de novo, estão implicados na patogênese de uma vari-

idade de risco de enfermidades. Estas enfermidades incluem, por exemplo, obesidade, síndrome de resistência a insulina, diabetes do tipo II, síndrome metabólica (síndrome X) e enfermidade cardíaca das coronárias (vide Kahn, *Nature Genetics* (2000) 25, 6-7; Yanovski and Yanovski, *New England Journal of Medicine* (2002) 346, 591-602; Lewis et al, *Endocrine Reviews* (2002) 23, 201; Brazil, *Nature Reviews Drug Discovery* (2002) 1, 408; Malloy and Kane, *Advances in Internal Medicine* (2001) 10 47, 111; Subauste and Burant, *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* (2003) 3, 263-270; and Yu and Ginsberg, *Annals of Medicine* (2004) 36, 252-261). Os compostos que podem diminuir a síntese de triglicérides a partir de diacilglicerol por inibição 15 ou diminuição da atividade da enzima DGAT serão de valor como agentes terapêuticos para o tratamento de enfermidades associadas com o metabolismo anormal dos triglicérides.

Os inibidores de DGAT conhecidos incluem: 20 dibenzoxazepinonas (vide Ramharack, et al, EP1219716 and Burrows et al, 26<sup>th</sup> National Medicinal Chemistry Symposium (1998) poster C-22), amino-pirimidinoxazinas substituídas (vide Fox et al, WO2004047755), calconas, tais como xantohumol (vide Tabata et al, *Phytochemistry* (1997) 46, 683-687 and Casaschi et al, 25 *Journal of Nutrition* (2004) 134, 1340-1346), fosfonatos benzil-substituídos (vide Kurogi et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (1996) 39, 1433-1437, Goto, et al,

Chemistry and Pharmaceutical Bulletin (1996) 44, 547-551, Ikeda, et al, Thirteenth International Symposium on Atherosclerosis (2003), abstract 2P-0401, and Miyata, et al, JP 2004067635).

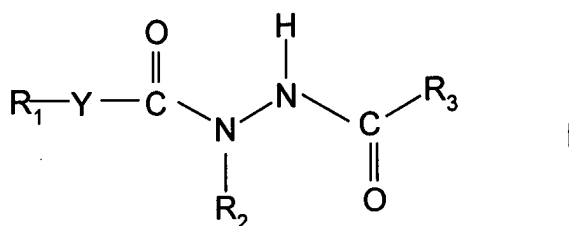
5                   Iguualmente conhecidos como sendo inibidores de DGAT são: ácido 2-bromo-palmitico (vide Colman et al, Biochimica et Biophysica Acta (1992) 1125, 203-9), ácido 2-bromo-octanóico (vide Mayorek and Bar-Tana, Journal of Biological Chemistry (1985) 260, 6528-6532),  
10   roselipinas (vide Noriko et al, (Journal of Antibiotics (1999) 52, 815-826), amidepsina (vide Tomoda et al, Journal of Antibiotics (1995) 48, 942-7), isocromofilona, prenilflavonóides (vide Chung et al, Planta Medica (2004) 70, 258-260), poliacetilenos (vide Lee et al,  
15   Planta Medica (2004) 70, 197-200), coclioquinonas (vide Lee et al, Journal of Antibiotics (2003) 56, 967-969), tanshinonas (vide Ko et al, Archives of Pharmaceutical Research (2002) 25, 446-448), genfibrozil (vide Zhu et al, Atherosclerosis (2002) 164, 221-228), e quinolonas  
20   substituídas (vide Ko, et al, Planta Medica (2002) 68, 1131-1133).

Entretanto, existe uma necessidade na técnica quanto a inibidores de DGAT adicionais que sejam dotados de eficácia para o tratamento de distúrbios metabólicos tais como, por exemplo, obesidade, diabetes mellitus do tipo II, e síndrome metabólica. Além disso, existe uma necessidade na técnica quanto a inibido-

25

res de DGAT dotados de valores  $IC_{50}$  menores do que cerca de 1  $\mu M$ .

De acordo com uma concretização da presente invenção proporciona-se um composto da fórmula (I):

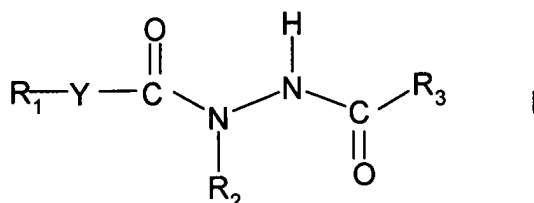


5

Em uma outra concretização da presente invenção, proporciona-se um método para o tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica em um paciente com necessidade do mesmo, que  
 10 compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula (I).

Em outra concretização da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica que é dotada de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um  
 15 composto ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com o composto da fórmula (I) anterior, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

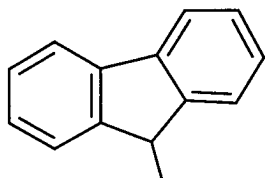
A presente invenção refere-se a inibidores de DGAT que são derivados de, por exemplo, ácido fenil  
 20 acrílico e propiônico. Em uma concretização preferida, a invenção proporciona compostos da fórmula I



em que

Y é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno substituído com aril;

R<sub>1</sub> é aril substituído ou não-substituído ou



5

;

R<sub>2</sub> é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila;

R<sub>3</sub> é aril não-substituído,

aril substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio,

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, e -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>,

heterocicil saturado, não-saturado ou parcialmente saturado não-substituído que é um anel heteroaromático de

5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 hétero átomos de anel seleciona-

15 dos a partir do grupo que consiste de S, N e O, heterocicil saturado substituído, não-saturado ou parcialmente saturado substituído com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, ou

anel de cicloalquila de 5-10 elementos substituídos ou não-substituídos; e

20 m é 0, 1, 2 ou 3,

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

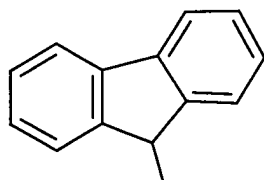
Preferentemente, Y é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno substituído com aril, com maior preferência Y é CH=CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, ou -CH(Ar)CH<sub>2</sub>, em que n é 1

25 ou 2. Ar significa aril, com maior preferência Ar sig-

nifica fenil. Especialmente preferido é um composto da fórmula I, em que Y é  $(CH_2)_n$  e n é 2.

Igualmente preferido é um composto da fórmula I, em que

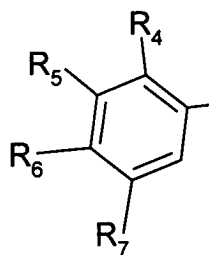
- 5  $R_1$  é aril não-substituído ou aril substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de H,  $(C_1-C_6)$  alquila, halogênio,
- aril não-substituído,
- 10 aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio,  $(C_1-C_6)$  alquila,  $(C_1-C_6)$  alcoxila,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-NO_2$ , e  $-(CH)_2Ar$ ,
- 15  $-O$ -fenil,  $-O(CH_2)_pCH_3$ , ou
- anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituído ou substituído vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;
- e p é 0, 1, 2, ou 3; ou



20  $R_1$  é

De acordo com outra concretização preferi-

da,  $R_1$  é



em que R<sub>4</sub> é H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, aril não-substituído, aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -O(CH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e -(CH)<sub>2</sub>Ar, O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substituídos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> independentemente uns dos outros são H, halogênio, fenil ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila; e p é 0, 1, 2 ou 3.

De acordo com uma concretização preferida, R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de -O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou um anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substituídos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila; e em que p é 1, 2, ou 3.

Especialmente preferido é um composto da fórmula I, em que R<sub>4</sub> é um grupo de a ciclopentiloxila ou ciclobutilmetoxila.

De acordo com uma outra concretização preferida, R<sub>4</sub> é fenil que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir

do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -CF<sub>3</sub> e -CN.

Com maior preferência, R<sub>2</sub> é isopropil.

Em uma concretização preferida, R<sub>3</sub> é fenil  
5 não-substituído ou fenil substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, e -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, e m é 0, 1, 2, ou 3.

Com maior preferência, R<sub>3</sub> é fenil.

10 Em uma outra concretização preferida, R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de S, N e O e que é não-substituído ou substituído  
15 do com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila.

Com maior preferência, R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos selecionados a partir do grupo que consiste de tiofeno, furano e piridina.

Especialmente preferido é um composto da  
20 fórmula I, em que R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>, independentemente um do outro, são fenil.

Com maior preferência, os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção são selecionados a partir do grupo que consiste de:

25 ácido N'-[3-bifenil-2-il-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-trifluorometil-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-etoxi-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-ciano-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

5 ácido N'-[3-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'- isopropil-N'-[3-(3'-nitro-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

10 ácido N'-[3-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(5'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',5'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

15 ácido N'-[3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-isopropil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

20 ácido N'-[3-(4'-fluoro-2'-metil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metil-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

25 ácido N'-[3-(3'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-  
N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-  
N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-isopropil-N'-[3-(2'-metil-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

5 ácido N'-[3-(2'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(4'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

10 ácido N'-isopropil-N'-[3-(2'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-isopropil-N'-[3-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(4'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-  
N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

15 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-bifenil-3-il-propionil]-N'-isopropil-  
hidrazida-benzóico,

20 ácido N'-[3-bifenil-4-il-propionil]-N'-isopropil-  
hidrazida-benzóico,

ácido N'-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-N'-isopropil-  
hidrazida-benzóico,

ácido N'-(3,3-difenil-propionil)-N'-isopropil-  
hidrazida-benzóico,

25 ácido N'-isopropil-N'-[3-(2-fenoxi-fenil)-  
propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
acriloil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-2-(2-metoxi-etoxi)-  
benzóico,

5 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-4-(2-metoxi-etoxi)-  
benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-2-  
carboxílico,

10 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-3-  
carboxílico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-furan-2-carboxílico,

15 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-furan-3-carboxílico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-isonicotínico,

20 ácido N'-[3-(5-fluoro-2-propoxi-fenil)-propionil]-  
N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-  
N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

25 ácido N'-[3-(2-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-fenil)-  
propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3-bromo-fenil)-propionil]-N'-  
isopropil-hidrazida-benzóico,

e todos os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Com maior preferência, o composto da fórmula I é selecionado a partir do grupo que consiste de:

5 ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

10 ácido N'-[3-(2'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',5'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

15 ácido N'-[3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(5'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrilóil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

20 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

e todos os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

25 Deve ser compreendido que a terminologia empregada neste contexto tem o propósito de descrever concretizações particulares, e não pretende ser limitativa. Além disso, muito embora quaisquer métodos, dis-

positivos e materiais assemelhados ou equivalentes à-  
queles descritos neste contexto possam ser usados na  
prática ou teste da invenção, descrevem-se em seguida  
os métodos, dispositivos e materiais preferidos.

5 Da maneira que é utilizado neste contexto,  
o termo "alquila" significa, por exemplo, um radical  
saturado ou não-saturado, cíclico ou acíclico, ramifi-  
cado ou não-ramificado, (por exemplo, alquenila ou al-  
quinila) hidrocarbíl que pode ser substituído ou não-  
10 substituído. Onde for cíclico, o grupo de alquila é  
preferentemente cicloalquila C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, com maior prefe-  
rência cicloalquila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>, com maior preferência C<sub>4</sub> a  
C<sub>7</sub>. Onde for acíclico, o grupo de alquila é preferen-  
temente alquila C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, com maior preferência alquila  
15 C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, com maior preferência metil, etil, propil (n-  
propil ou isopropil), butil (n-butil, isobutil ou butil  
terciário) ou pentil (incluindo n-pentil e isopentil),  
com maior preferência metil. Será apreciado, portanto,  
que o termo "alquila" quando usado neste contexto in-  
20 clui alquila (ramificado ou não-ramificado), alquila  
substituído (ramificado ou não-ramificado), alquenila  
(ramificado ou não-ramificado), alquenila substituído  
(ramificado ou não-ramificado), alquinila (ramificado  
ou não-ramificado), alquinila substituído (ramificado  
25 ou não-ramificado), cicloalquila, cicloalquila substi-  
tuído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, ci-  
cloalquinila e cicloalquinila substituído.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alquila inferior" significa, por exemplo, um radical de hidrocarbila ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, saturado ou insaturado, (por exemplo, alquenila ou alquinila), em que o dito grupo de alquila inferior cíclico é  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$  ou  $C_7$  (por exemplo,  $C_4$ - $C_7$ -cicloalquila), e em que o dito grupo de alquila inferior acíclico é  $(C_1-C_6)$ -alquila, com maior preferência  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  ou  $C_4$ -alquila, e é selecionado preferentemente a partir de metil, etil, propil (n-propil ou isopropil) ou butil (n-butil, isobutil ou butil terciário). Será apreciado, portanto, que o termo "alquila inferior" da forma que é usado neste contexto inclui alquila inferior (ramificado ou não-ramificado), alquenila inferior (ramificado ou não-ramificado), alquinila inferior (ramificado ou não-ramificado), cicloalquila inferior, cicloalquenila inferior e cicloalquinila inferior.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alquilenos inferior" ou " $(C_1-C_6)$ -alquilenos" significa um radical de hidrocarbilo saturado bivalente de um a seis átomos de carbono, um radical de hidrocarbilo bivalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarbilo bivalente insaturado.  $(C_1-C_6)$ -alquilenos podem ser substituídos por, por exemplo, um grupo de aril e incluem, a título de exemplo, os grupos  $CH=CH$ ,  $(CH_2)_n$  com  $n$  sendo de 1 a 6,

ou  $-\text{CH}(\text{Ar})\text{CH}_2$ , em que Ar é um aril, com maior preferência um grupo de fenil.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "aril" significa, por exemplo, um grupo aromá-  
5 tico carbocíclico substituído ou não-substituído, tal como fenil ou naftil.

O termo "heteroarilo" significa um grupo heteroaromático substituído ou não-substituído que contém um ou mais, preferentemente um, heteroátomo, tal  
10 como piridil, pirrolil, furanil, tienil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, pirimidinil piri-  
dazinil, pirazinil, triazinil, indolil, indazolil, quinolil, quinazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, ben-  
15 zisoxazolil e benzisotiazolil.

Os grupos de alquila e arilo podem ser substituídos ou não-substituídos. Onde forem substituídos, existirão de uma maneira geral de 1 a 3 substituintes presentes, preferentemente 1 substituinte. Os  
20 substituintes podem incluir: grupos que contêm carbono, tais como alquila, arilo, arilalquila (por exemplo, fenilo substituído e não-substituído, benzilo substituído e não-substituído); grupos que contêm halogênio e átomos de halogênio, tais como haloalquila (por exemplo,  
25 plo, trifluorometil); grupos que contêm oxigênio, tais como álcoois (por exemplo, hidroxila, hidroxialquila, aril(hidroxil)alquila), éteres (por exemplo, alcoxila, ariloxila, alcoxialquila, ariloxialquila), aldeídos

(por exemplo, carboxaldeído), cetonas (por exemplo, alquilcarbonil, alquilcarbonilalquila, arilcarbonil, arilalquilacarbonil, aricarbonilalquila), ácidos (por exemplo, carboxi, carboxialquila), derivados de ácidos, tais como ésteres (por exemplo, alcoxicarbonil, alcoxicarbonilalquila, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquila), amidas (por exemplo, aminocarbonil, mono- ou di-alquilaminocarbonil, aminocarbonilalquil, mono-ou di-alquilaminocarbonilalquila, arilaminocarbonil), carbamatos (por exemplo, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aminocarboniloxi, mono- ou di-alquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) e uréias (por exemplo, mono- ou di-alquilaminocarbonilamino ou arilaminocarbonilamino); grupos que contêm nitrogênio, tais como aminas (por exemplo, amino, mono- ou di-alquilamino, aminoalquila, mono- ou di-alquilaminoalquila), azidas, nitrilos (por exemplo, ciano, cianoalquila), nitro; grupos que contêm enxofre tais como tióis, tioéteres, sulfóxidos e sulfonas (por exemplo, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltioalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, ariltio, arilsulfinil, arilsulfonil, aritioalquila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilalquila); e grupos heterocíclicos que contêm um ou mais, preferentemente um, heteroátomo, (por exemplo, tienil, furanil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, aziridinil, azetidil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imida-

zolinil, pirazolidinil, tetraidrofuranyl, piranyl, pironil, piridil, pirazinil, piridazinil, piperidil, hexaidroazepinil, peperazinil, morfolinil, tianaftil, benzofuranil, isobenzofuranil, indolil, oxiindolil, isoindolil, indazolil, indolinil, 7-azaindolil, benzopiranil, cumarinil, isocumarinil, quinolinil, isoquinolinil, naftiridinil, cinolinil, quinazolinil, piridopiridil, benzoxazinil, quinoxalinil, cromenil, cromanil, isocromanil, ftalazinil e carbolinil).

10 Os grupos de alquila inferior podem ser substituídos ou não-substituídos, preferentemente não-substituídos. Onde forem substituídos, existirá de uma maneira geral de 1 a 3 substituintes presentes, preferentemente 1 substituinte.

15 Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "heterocicil saturado, insaturado ou parcialmente saturado que é um anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 hétero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de S, N e O", significa um  
20 anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 hétero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de S, N e O, tais como pirrolil, tienil, furanyl, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridil, pirazinil e piperazinil. Especialmente preferidos são tienil, furanyl e  
25 piridil.

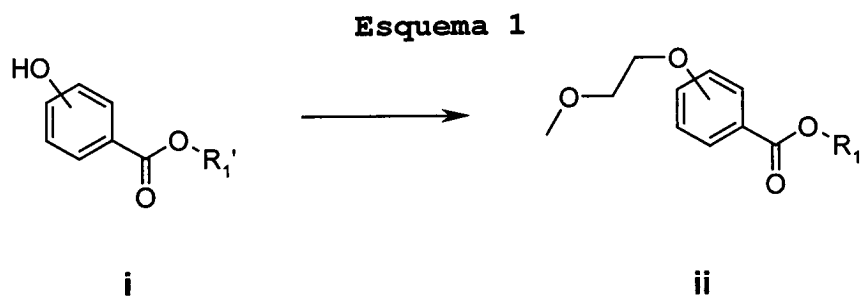
Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alcoxilo" significa alquila-O- em que alquila tem o significado definido anteriormente.

Da maneira que é utilizado neste contexto, 5 o termo "halogênio" significa um radical de flúor, cloro, bromo ou iodo, preferentemente um radical de flúor, cloro ou bromo, e com maior preferência um radical de flúor ou cloro.

Da maneira que é utilizado neste contexto, 10 o termo "sal farmacologicamente aceitável" significa qualquer sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula (I). Os sais podem ser preparados a partir de ácidos e bases não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Esses 15 ácidos incluem acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, múcico, nítrico, 20 oxálico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenossulfônico e assemelhados. Particularmente preferidos são os ácidos fumárico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico e metanossulfônico. Os sais de bases 25 aceitáveis incluem sais de metal alcalino (por exemplo, sódio, potássio), metal alcalino-terroso (por exemplo, cálcio, magnésio) e de alumínio.

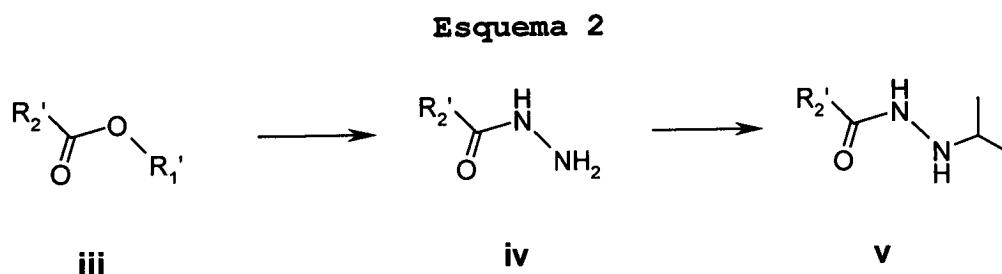
Os compostos da presente invenção podem ser preparados iniciando-se com materiais de partida disponíveis comercialmente e utilizando-se técnicas e procedimentos sintéticos gerais conhecidos daqueles versados na técnica. Adiante encontram-se expostos esquemas de reação que são adequados para a preparação desses compostos. Exemplificação adicional poderá ser encontrada nos exemplos específicos detalhados mais adiante.

10



Tal como ilustrado no Esquema 1, ésteres de benzoato hidroxí-substituídos **i** podem ser alquilados com 2-bromoetil metil éter por aquecimento na presença de carbonato de potássio para proporcionar os ésteres de benzoato alcoxi-éter substituídos **ii**, em que  $R_1'$  é alquila inferior.

15

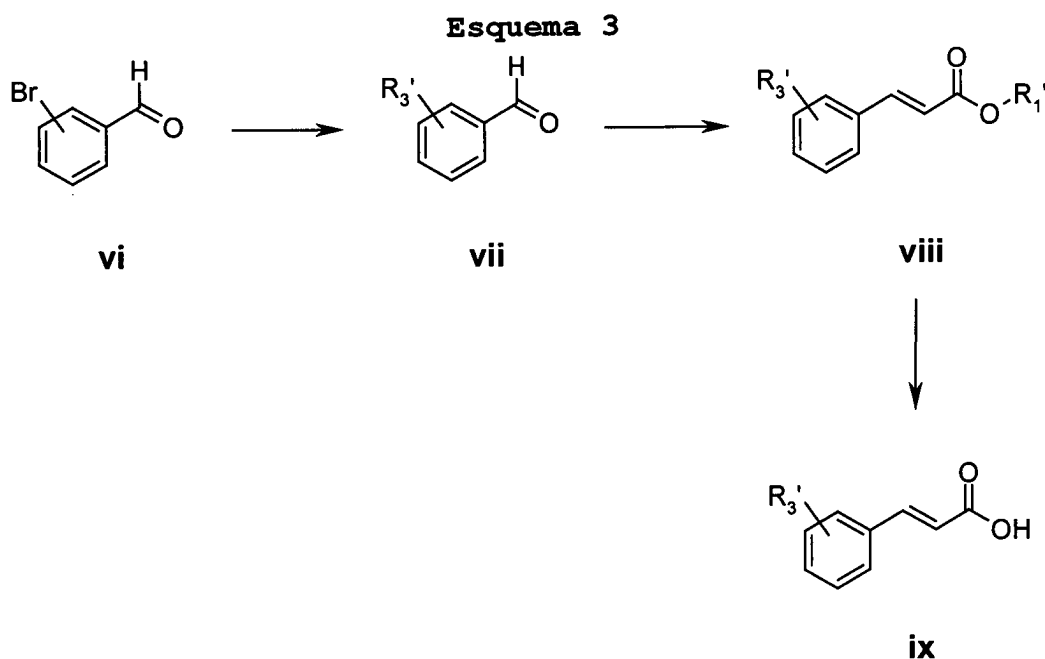


20

Tal como ilustrado no Esquema 2, ésteres **iii**, em que  $R_1'$  é alquila inferior e  $R_2'$  é arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, ci-

cloalquila ou cicloeteroalquila podem ser tratados com monoidrato de hidrazina em um solvente apropriado com aquecimento para proporcionar hidrazida **iv**.

A hidrazida **iv** pode ser dissolvida em acetona, aquecida e então concentrada para secagem. O resíduo pode ser dissolvido em TFA e tratado com trietil-silano, com aquecimento, para proporcionar alquila hidrazida **v**, em que  $R_2'$  é arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila ou cicloeteroalquila.

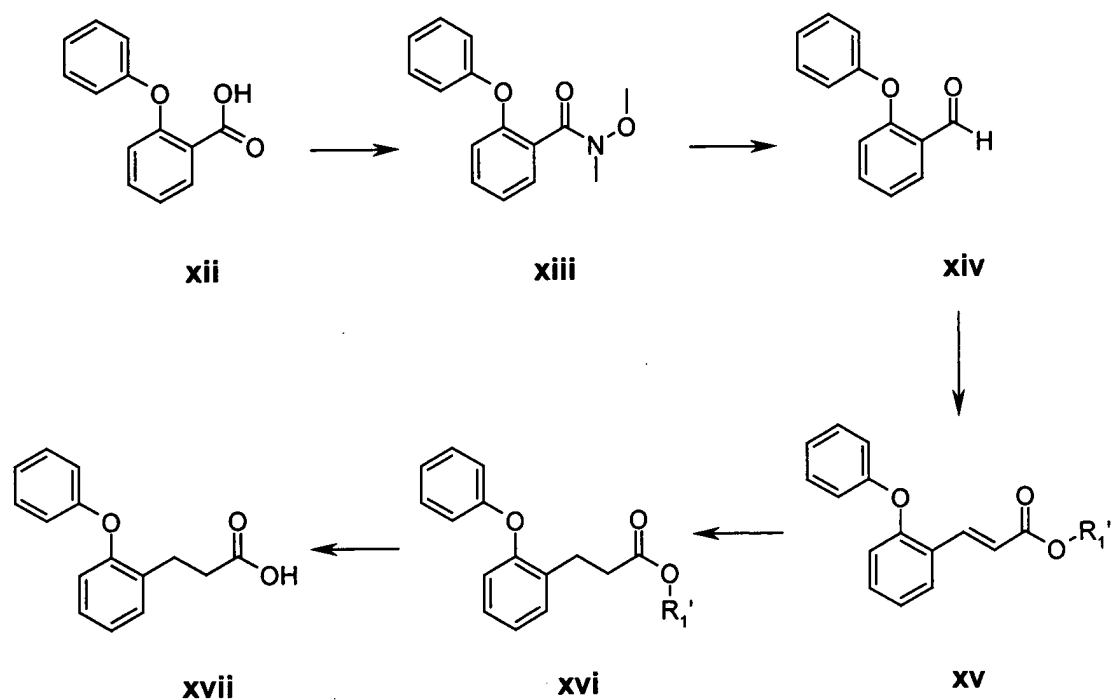


Tal como se encontra ilustrado no Esquema 3, utilizando-se procedimentos de "acoplamento trans-verso" com paládio padrão, um bromo-benzaldeído **vi** pode ser aquecido, preferentemente em um reator de microondas, com um ácido fenilborônico substituído disponível comercialmente na presença de uma base, tipicamente uma solução aquosa de carbonato de sódio, em um solvente



Tal como ilustrado no Esquema 4, o éster de fenil-acrilato **viii** pode ser hidrogenado em um solvente apropriado com um catalisador, tipicamente 10% paládio em carbono, sob uma atmosfera de hidrogênio, tipicamente 4,46 bars (50 psi), para proporcionar éster fenil-propionato substituído **x**, em que  $R_3'$  é H, halogênio, alquila inferior, nitro, alcoxila, tioalcoxila, haloalcoxila, carboxilato de alquila inferior, ou sulfonil alquila e  $R_1'$  é alquila inferior. Éster de fenil-propionate **x** pode ser hidrolisado por aquecimento com uma base forte, tipicamente hidróxido de sódio em um solvente misto aquoso/orgânico, tipicamente THF para proporcionar o ácido fenil-propiónico **xi**, em que  $R_3'$  é H, halogênio, alquila inferior, nitro, alcoxila, tioalcoxila, haloalcoxila, alquila inferior carboxilato, ou sulfonil alquila.

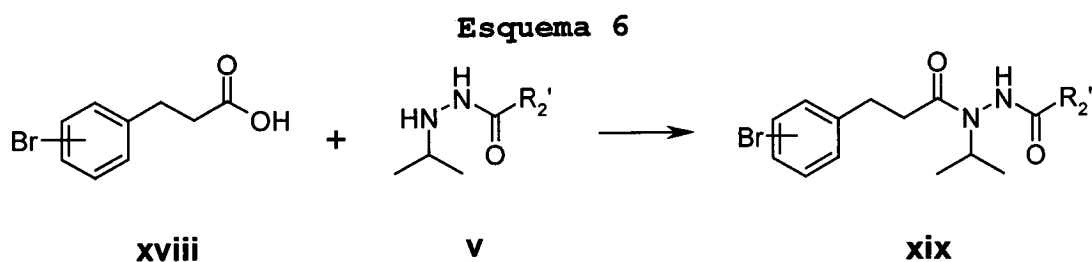
## Esquema 5



Tal como ilustrado no Esquema 5, uma solu-  
 5 ção de ácido 2-fenoxibenzóico **xii** e cloridrato de N,O-  
 dimetilidroxilamina em um solvente apropriado, tipica-  
 mente DMF, com uma base, tipicamente trietilamina, pode  
 ser levada a reagir com um reagente de acoplamento ade-  
 quado, tipicamente HBTU, para formar a amida "Weinreb"  
 10 **xiii**.

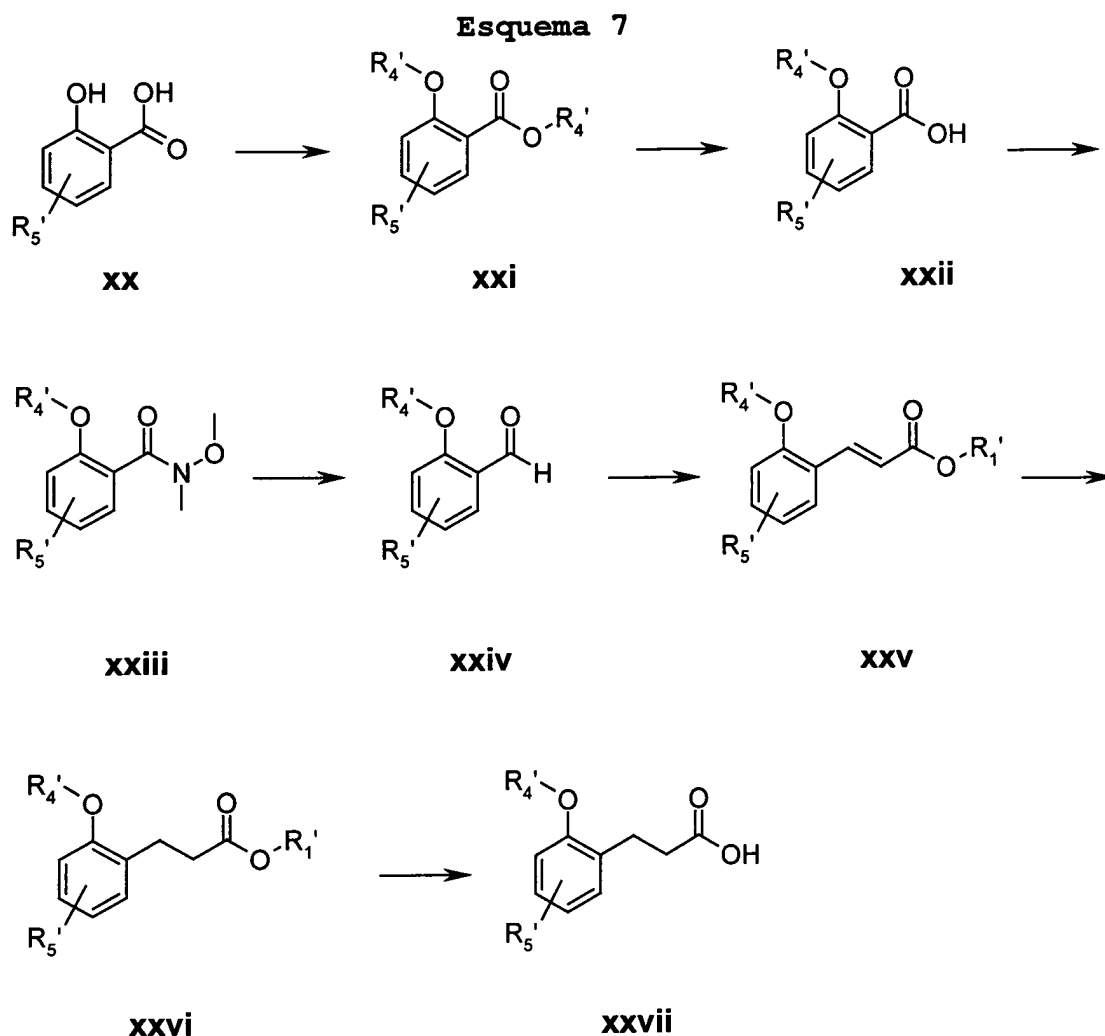
A amide **xiii** pode ser reduzida com hidreto  
 de lítio-alumínio em THF para proporcionar aldeído **xiv**.  
 Sem purificação, o aldeído **xiv** pode ser tratado com uma  
 solução de trietilfosfonoacetato e hidreto de sódio em  
 15 um solvente apropriado, tipicamente THF, para propor-  
 cionar **xv**, em que R<sub>1</sub>' é alquila inferior.

Éster de fenil-acrilato **xv** pode ser hidrogenado em um solvente apropriado com um catalisador, tipicamente 10% paládio em carbono, sob uma atmosfera de hidrogênio, tipicamente 4,6 bars (50 psi), para proporcionar éster de fenil-propionato substituído **xvi**, em que  $R_1'$  é alquila inferior. O éster de fenil-propionato **xvi** pode ser hidrolisado por aquecimento com uma base forte, tipicamente hidróxido de lítio em um solvente misto aquoso/orgânico, tipicamente THF, para proporcionar o ácido o-fenóxi-fenil-propiónico **xvii**.



Tal como ilustrado no Esquema 6, um ácido bromo-fenil-propiónico **xviii** pode ser usado para acilar uma hidrazida **v** a partir do Esquema 2, em que  $R_2'$  é arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila ou cicloeteroalquila. Poderão ser usadas várias condições de formação de ligação de amida padrão, tais como praticadas por aqueles versados na técnica. Tipicamente **xviii** e a hidrazida **v**, em um solvente apropriado, podem ser tratadas com uma base, tais como trietil amina, e PyBroP ou EDCI e HOBT para proporcionar acil hidrazida **xix**, em que  $R_2'$  é arila,

arila substituted , heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila ou cicloeteroalquila.



5

Tal como ilustrado in Esquema 7, uma solução de ácido salicílico substituído **xx**, em que  $R_5'$  é H, halogênio, alquila inferior, ou alcoxila, em um solvente tal como DMF pode ser levada a reagir com uma base, tipicamente carbonato de potássio, e um halogeneto de alquila com aquecimento para proporcionar **xxi**. Este éster pode ser hidrolisado por aquecimento com uma base forte, tipicamente hidróxido de lítio em um solvente

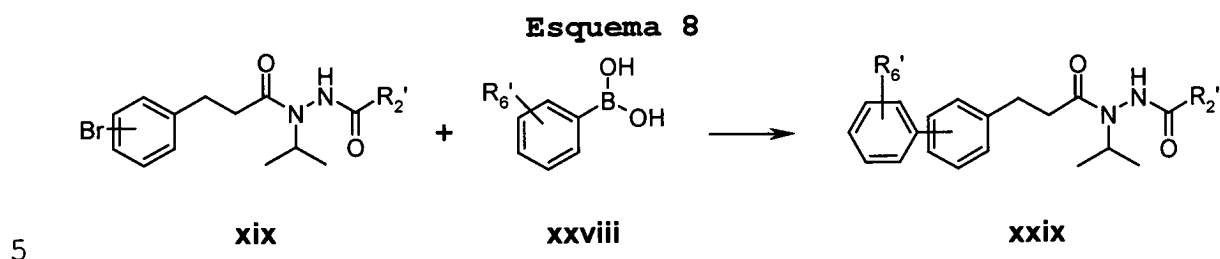
aquoso/orgânico misto, tipicamente THF, para proporcionar o ácido benzóico substituído **xxii**, em que R<sub>4</sub>' é alquila inferior ou cicloalquila e R<sub>5</sub>' é H, halogênio, alquila inferior, ou alcoxila.

5                   Uma solução de ácido benzóico substituído **xxii** e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina em um solvente apropriado, tipicamente DMF, com uma base, tipicamente trietilamina, pode ser levada a reagir com um reagente de acoplamento adequado, tipicamente HBTU, PA-  
10 ra formar a amida "Weinreb" **xxiii**.

A amida **xxiii** pode ser reduzida com hidreto de lítio-alumínio em THF para proporcionar aldeído **xxiv**. Sem purificação, o aldeído **xiv** pode ser tratado com uma solução de trietilfosfonoacetato e hidreto de  
15 sódio em um solvente apropriado, tipicamente THF, para proporcionar o éster de acrilato **xxv**, em que R<sub>1</sub>' é alquila inferior, R<sub>4</sub>' é alquila inferior ou cicloalquila e R<sub>5</sub>' é H, halogênio, alquila inferior, ou alcoxila.

O éster de fenil-acrilato **xxv** pode ser hi-  
20 drogenado em um solvente apropriado com um catalisador, tipicamente 10% paládio em carbono, sob uma atmosfera de hidrogênio, tipicamente 4,6 bars (50 psi), para proporcionar éster de fenil-propionato substituído **xxvi**, em que R<sub>1</sub>' é alquila inferior. O éster de fenil-  
25 propionato **xxvi** pode ser hidrolisado por aquecimento com uma base forte, tipicamente hidróxido de lítio em um solvente aquoso/orgânico misturado, tipicamente THF, para proporcionar o ácido o-substituído-fenil-

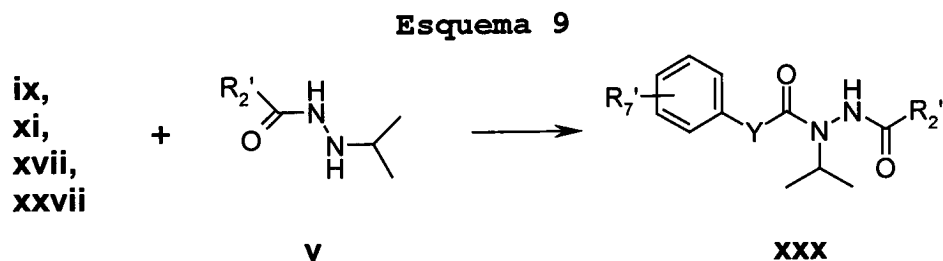
propiãoico **xxvii** em que R<sub>4</sub>' é alquila inferior ou cicloalquila e R<sub>5</sub>' é H, halogênio, alquila inferior, ou alcoxila.



Tal como ilustrado in Esquema 8, utilizando-se procedimentos de "acoplamento transverso" catalisado por paládio padrão, **xix** pode ser aquecido com um ácido arilborônico substituído **xxviii** na presença de uma base, tipicamente uma solução aquosa de carbonato de sódio em um solvente apropriado, tipicamente, DME, DMF ou tolueno, com uma quantidade catalítica de paládio, tipicamente Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, para proporcionar **xxix**, em

10

15 que R<sub>6</sub>' é H, halogênio, alquila inferior, nitro, alcoxila, tioalcoxila, haloalcoxila, carboxilato de alquila inferior, sulfonil alquila, ou arila substituído.



Tal como ilustrado in Esquema 9, um ácido aril-acrílico ou aril-propiãoico substituído **ix**, **i**, **xvii**, ou **xxvii** a partir dos Esquemas 3, 4, 5, ou 7, po-

de ser usado para acilar uma hidrazida **v** proveniente do Esquema 2, em que R<sub>2</sub>' é arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila ou cicloeteroalquila. Poderão ser utilizadas várias condições para a formação de ligação de amida padrão, tais como são praticadas por aqueles versados na técnica. Tipicamente, **ix**, **xi**, **xvii**, ou **xxvii** e hidrazida **v**, em um solvente apropriado, podem ser tratadas com uma base, tal como trietilamina, e PyBroP ou EDCI e HOBT para proporcionar acil hidrazida **xxx**, em que R<sub>7</sub>' é arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, cicloalquila ou cicloeteroalquila e Y é etil ou etileno.

Na prática do método da presente invenção, uma quantidade efetiva de qualquer um dos compostos desta invenção ou uma combinação de qualquer um dos compostos desta invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado por meio de qualquer um dos métodos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, seja de forma singela ou em combinação. Os compostos ou composições podem, deste modo, ser administradas oralmente (por exemplo, cavidade bucal); de forma sublingual, de forma parenteral (por exemplo, de forma intramuscular, de forma intravenosa, ou de forma subcutânea); de forma retal (por exemplo, por supositórios ou lavagens), de forma transdérmica (por exemplo, eletroporação da pele) ou por inalação (por exemplo, por aerossol); e na forma de dosagens sólidas, líquidas ou

gasosas, incluindo comprimidos e suspensões. A administração pode ser realizada em uma forma de dosagem de unidade única com terapia contínua ou em uma terapia de dose única à vontade. A composição terapêutica também  
5 pode estar na forma de uma emulsão ou dispersão oleosa em conjunto com um sal lipófilo, tal como ácido pamóico, ou na forma de uma composição de liberação sustentada biodegradável para administração subcutânea ou intramuscular.

10 Carreadores de utilidade para a preparação das composições neste contexto podem ser sólidos, líquidos ou gases; assim, as composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios, pós, formulações entericamente revestidas ou outras  
15 protegidas (por exemplo, aglutinação em resinas permutadoras de íons ou acondicionamento em vesículas de lípidios-proteínas), formulações de liberação sustentada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis, e assemelhados. O carreador pode ser selecionado a partir de vários  
20 óleos, incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim, e assemelhados. Água, solução salina, dextrose aquosa, e glicóis são carreadores líquidos preferidos, particularmente  
25 lamente (quando isotônicos com o sangue) para soluções injetáveis. Por exemplo, formulações para administração intravenosa compreendem soluções aquosas estéreis de ingredientes ativos que são preparados por dissolvi-

mento de ingredientes ativos sólidos em água para produzir uma solução aquosa, e a solução estéril. Os excipientes farmacêuticos adequados incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, gelatina, malte, arroz, 5 farinha, giz, sílica, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, espuma de leite seca, glicerol, propileno glicol, água, etanol, e assemelhados. As composições podem ser submetidas a aditivos farmacêuticos convencionais, tais 10 como preservativos, agentes de estabilização, agentes de umedecimento ou emulsionamento, sais para ajustarem pressão osmótica, amortecedores e assemelhados. Carreadores farmacêuticos adequados encontram-se descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. 15 Essas composições conterão, em qualquer eventualidade, uma quantidade efetiva do composto ativo em conjunto com um carreador adequado, de maneira a preparar a forma de dosagem apropriada para administração adequada ao elemento receptor.

20 A dose de um composto da presente invenção depende de um número de fatores, tais como, por exemplo, a maneira pela qual é realizada a administração, a idade e o peso corpóreo do paciente, e a condição do paciente a ser tratada, e por último será decidida por 25 um médico ou veterinário atendente. Essa quantidade do composto ativo quando determinada pelo médico ou veterinário é chamada neste contexto e nas reivindicações de uma "quantidade efetiva". Por exemplo, a dose de um

composto da presente invenção situa-se tipicamente na faixa de cerca de 10 até cerca de 1000 mg por dia.

A invenção será mais bem descrita em seguida nos exemplos que se seguem, os quais têm finalidade meramente ilustrativa e não de limitar o escopo da invenção.

#### EXEMPLOS

Métodos gerais: Obtiveram-se pontos de fusão em um aparelho Thomas-Hoover e os mesmos ficaram sem ser corrigidos. Determinaram-se rotações ópticas com um polarímetro Perkin-Elmer model 241. Espectros <sup>1</sup>H-NMR foram registrados com espectrômetros Varian XL-200, Mercury-300 ou Unityplus 400 MHz, utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Impacto de elétrons (El, 70 ev) e espectros de massa de bombardeio atômico rápido (FAB) foram coletados em espectrômetros de massa VG Autospec ou VG 70E-HF. O gel de sílica usado para cromatografia de coluna foi gel de sílica Mallinkrodt SiliCar 230-400 malhas for cromatografia instantânea; as colunas foram operadas sob uma altura de carga de nitrogênio de 0-34,47 kPa (0-5 psi) para auxiliar no escoamento. Cromatogramas de camada fina foram executados em placas de camada fina de vidro revestidas com sílica gel, tais como aquelas fornecidas pela E. Merck (E. Merck # 1.05719) e foram visualizadas mediante observação sob luz UV de 254 nm, em uma caixa de observação, por exposição a vapor I<sub>2</sub>, ou por pulverização com ou ácido fosfomolibdico (PMA) em etanol aquoso, ou

depois de exposição a  $\text{Cl}_2$ , com um reagente de 4,4'-tetrametildiaminotosodifenilmetano preparado de acordo com E. Vem umarx, M. Faupel e M Brugger, *J. Chromatography*, 1976, 220, 224-228.

5 Cromatografia líquida de alta pressão de fase inversa (RP-HPLC) foi realizada utilizando-se a Rainin HPLC empregando uma coluna C-18 Dynamax™, 41,4 x 300 mm, 8  $\mu\text{M}$ , sob um fluxo de 49 ml/minutos empregando-se um gradiente de acetonitrilo:água (cada um con-  
10 tendo 0,75% TFA) tipicamente de 5 a 95% de acetonitrilo durante 35-40 minutos. Condições de HPLC são tipicamente descritas no formato (5-95-35-214); este refere-se a um gradiente linear de 5% a 95% acetonitrilo em  
15 água durante 35 minutos, enquanto se monitora o efluente com um detector de UV sob um comprimento de onda de 214 nm.

Cloreto de metileno (diclorometano), 2-propanol, DMF, THF, tolueno, hexano, éter, e metanol, foram da classe reagente Fisher ou Baker e foram usados  
20 sem purificação adicional exceto quando observada, o acetonitrilo foi da classe Fisher ou Baker HPLC e foram usados na forma apresentada.

Definições como usadas neste contexto:

DGAT é diacilglicerol:acil CoA O-aciltransferase,  
25 THF é tetraidrofurano,  
DMF é N,N-dimetilformamida,  
DMA é N,N-dimetilacetamida,

- DMSO é dimetilsulfoxido,  
DCM é diclorometano,  
DME é dimetoxietano,  
MeOH é metanol,  
5 EtOH é etanol,  
Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> é tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0),  
NaOH é hidróxido de sódio,  
TFA é 1,1,1-ácido trifluoroacético,  
HOBT é 1-hidroxibenzotriazol,  
10 HBTU é hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-  
N,N,N',N'-tetrametilurônio,  
PyBroP é hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfô-  
nio,  
EDCI é cloridrato de 1-[3-(dimetilaminutoso)propil]-3-  
15 etilcarbodiimida,  
DIPEA é diisopropiletilamino,  
salmoura é solução de cloreto de sódio aquosa saturada,  
DAG é 1,2-dioleoil-sn-glicerol,  
TLC é cromatografia de camada fina,  
20 RP HPLC é cromatografia líquida de alto desempenho de  
fase invertida,  
APCI-MS é espectrometria de massa de ionização química  
sob pressão atmosférica,  
ES-MS é espectrometria de massa de eletro-spray,  
25 RT é temperatura ambiente.

Cromatografia em gel de sílica em colunas de Biotagem refere-se ao uso de um sistema de cromatografia instantânea fornecido pela Biotage Division da

Dyax Corporation que emprega 40g (colunas de 40s), 90g (colunas de 40m) ou 800g (colunas de 75m) pré-acondicionadas. Eluição é realizada com misturas de hexano-áttil acetate sob pressão de nitrogênio de under  
5 68,95-103,41 kPa (10-15 psi).

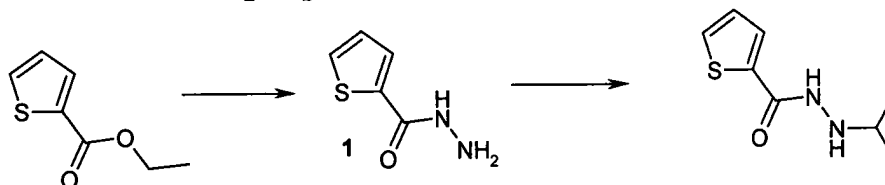
**PARTE I: PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS PREFERIDOS**

**Ácido N'-isopropil-hidrazida benzóico**



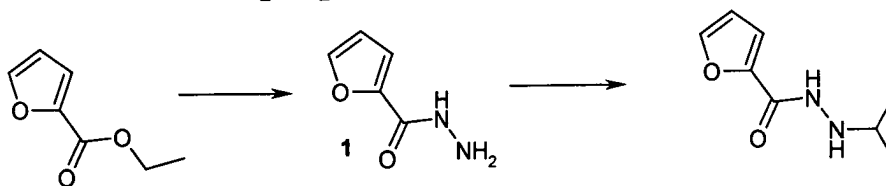
10 Uma solução de benzoilidrazina (10 g, 73,45 mmol) em hexano (200 ml) foi tratada com acetona (54 ml, 734,5 mmol) e submetida a refluxo durante a noite. O precipitado foi coletado por filtragem de sucção para proporcionar um sólido branco o qual foi  
15 tratado com TFA (200 ml) e trietilsilano (24 ml, 149,24 mmol) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividida entre DCM e 1N NaOH. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada,  
20 e concentrada para proporcionar o produto na forma de um sólido branco (9,31 g, 71%).

**Ácido N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-2-carboxílico**



Uma solução de etil-2-tiofeno carboxilato (2 g, 12,8 mmol) e monodrato de hidrazina (6,2 ml, 128 mmol) em EtOH (10 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada para secagem para proporcionar o intermediário **1** na forma de um sólido não-branco (1,81 g). Uma parte deste material (500 mg) foi dissolvido em acetona (5 ml) e a solução foi aquecida a 50°C durante a noite. A solução foi concentrada para secagem. O resíduo foi dissolvido em TFA (5 ml) e tratado com trietilsilane (1,1 ml, 6,74 mmol) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre bicarbonato aquoso saturado e DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para proporcionar o produto na forma de um sólido branco (516 mg, 80%).

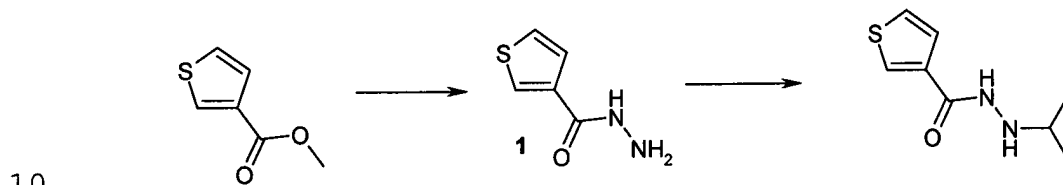
**Ácido N'-Isopropil-hidrazida-furan-2-carboxílico**



Uma solução de etil-2-furoate (2 g, 14,3 mmol) e monodrato de hidrazina (6,9 ml, 143 mmol) em EtOH (10 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada para secagem para proporcionar o intermediário **1** (1,65 g). Uma parte deste material (500 mg) foi dissolvido em acetona (5 ml) e a solução foi aquecida a 50°C durante a noite. A solução foi concentrada para secagem. O resíduo foi dissolvido

em TFA (5 ml) e tratado com trietilsilano (1,30 ml, 8,18 mmol) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre bicarbonato aquoso saturado e DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para proporcionar o produto na forma de um sólido branco (511 mg, 74%).

**Ácido N'-Isopropil-hidrazida-tiofeno-3-carboxílico**



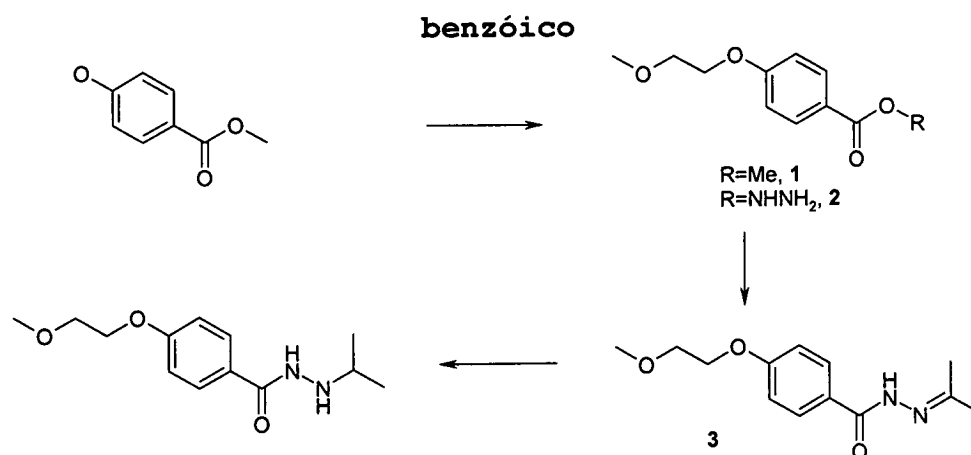
Uma solução de carboxilato de etil-3-tiofeno (2 g, 12,8 mmol) e monohidrato de hidrazina (6,2 ml, 128 mmol) em EtOH (10 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada para secagem para proporcionar o intermediário **1** (1,86 g, 100%). Uma parte deste material (500 mg) foi dissolvida em acetona (5 ml) e a solução foi aquecida a 60°C durante a noite. A solução foi concentrada para secagem. O resíduo foi dissolvido em TFA (5 ml) e tratado com trietilsilano (1,16 ml, 7,24 mmol) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre bicarbonato aquoso saturado e DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para proporcionar o produto as um sólido branco (484 mg, 75%).

15

20

25

**Ácido N'-Isopropil hidrazida-4-(2-metóxi-etóxi)-**

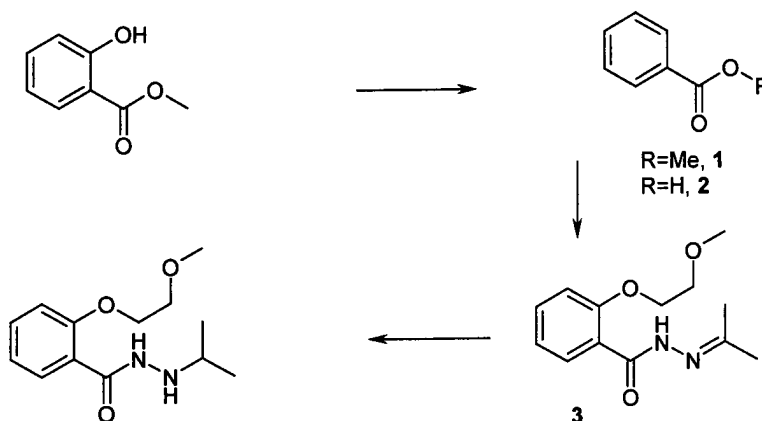


Uma solução DMF (20 ml) de metil-p-  
 5 hidroxibenzoato (1,0 g, 6,57 mmol), carbonato de potás-  
 sio (9,08 g, 65,72 mmol) e 2-bromoetil metil éter (6,17  
 ml, 65,72 mmol) foi aquecida a 150°C durante 20 minutos  
 em um forno de microondas. A mistura de reação foi  
 filtrada através de celite, e dividida entre 1 N NaOH e  
 10 etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmou-  
 ra, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concen-  
 trada para proporcionar o intermediário **1** na forma de  
 um óleo amarelo claro (1,28 g, 93%). Uma solução de  
 ester **1** (1,0 g, 4,76 mmol) e monohidrato de hidrazina  
 15 (4,61 ml, 95,12 mmol) em MeOH (8 ml) foi aquecida a  
 160°C durante 20 minutos em um forno de microondas. A  
 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida  
 para proporcionar hidrazida **2** na forma de um sólido a-  
 marelo (790 mg, 79%). Uma solução de hidrazida **2** (200  
 20 mg, 0,95 mmol) em acetona (4 ml) foi submetida a refluo-  
 xo durante a noite. A mistura de reação foi concentra-  
 da sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário

rio **3** na forma de um óleo castanho (240 mg, 100%). O composto **3** (240mg, 0,95 mmol) foi então tratado com Et-SiH (0,35 ml, 2,1 mmol) em TFA (5 ml) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre DCM e 1N NaOH. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para proporcionar o produto na forma de um óleo (170 mg, 62%).

**Ácido N'-Isopropil hidrazida-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico**

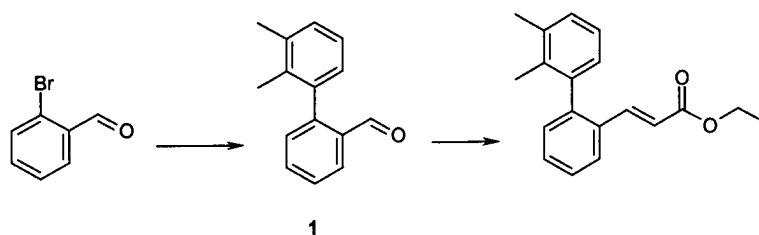
10



Uma solução DMF (20 ml) de metil-  
 hidroxibenzoato (1,0 g, 6,57 mmol), carbonato de potás-  
 sio (9,08 g, 65,72 mmol) e 2-bromoetil metil éter (6,17  
 15 ml, 65,72 mmol) foi aquecida a 150°C durante 20 minutos  
 em um forno de microondas. A mistura de reação foi  
 filtrada através de celite, e dividida between 1 N NaOH  
 e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com sal-  
 moura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e con-  
 centrada para proporcionar o intermediário **1** na forma  
 20 de óleo castanho (807 mg, 58%). Uma solução de éster **1**  
 (0,8 g, 3,8 mmol) e monoidrato de hidrazina (4,0 ml,

76,0 mmol) em MeOH (8 ml) foi aquecida a 160°C durante 20 minutos em um forno de microondas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar hidrazida **2** na forma de óleo (840 mg, 88%). Uma  
 5 solução de hidrazida **2** (840 mg, 3,99 mmol) em acetona (10 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário **3** na forma de um óleo castanho (1,1 g, 100%). Este material bruto foi então  
 10 tratado com EtSiH (1,5 ml, 9,25mmol) em TFA (25 ml) a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre DCM e 1N NaOHORAS. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para proporcionar o produto na forma de um óleo (460 mg, 40%).  
 15

**Etil éster de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrílico**

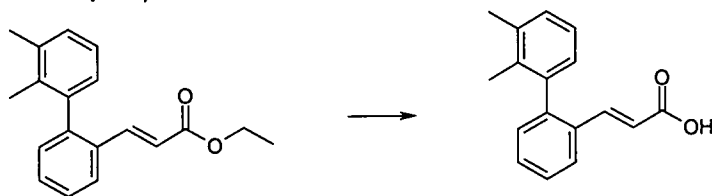


Uma solução de 2-bromo-benzaldeído (150  
 20 mg, 0,81 mmol) em DME (2 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 ml, 2,84 mmols) foi tratada com ácido 3-dimetil-fenilborônico (243 mg, 1,62 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (93 mg, 0,081 mmol) durante 10 minutos a 150°C em um reator de microondas. A mistura de reação foi dividida entre água e etil acetato.  
 25 to. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com

água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente 1-5% etil acetato/hexanos para proporcionar **1**  
 5 (746 mg, 87%).

Uma solução de trietilfosfonoacetato (0,226 ml, 1,14 mmols) em THF (10ml) foi tratada com hidreto de sódio a 60% (87 mg, 2,18 mmols) sob temperatura ambiente durante 10 min. O aldeído **1** (200 mg,  
 10 0,95 mmols) foi então adicionado e a solução foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1 N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, carbonato de sódio saturado e salmoura,  
 15 então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 5-10% de etil acetato/hexanos para proporcionar etil éster de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil)-acrílico (234  
 20 mg, 88%).

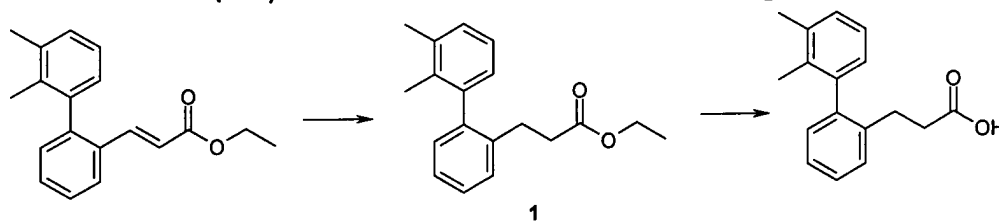
**Ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrílico**



Uma solução de etil éster de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrílico (110 mg, 0,39  
 25 mmols) em THF (3ml)/2N NaOH (3ml) foi aquecida a 160°C durante 10 minutos em um reator de microondas. A mis-

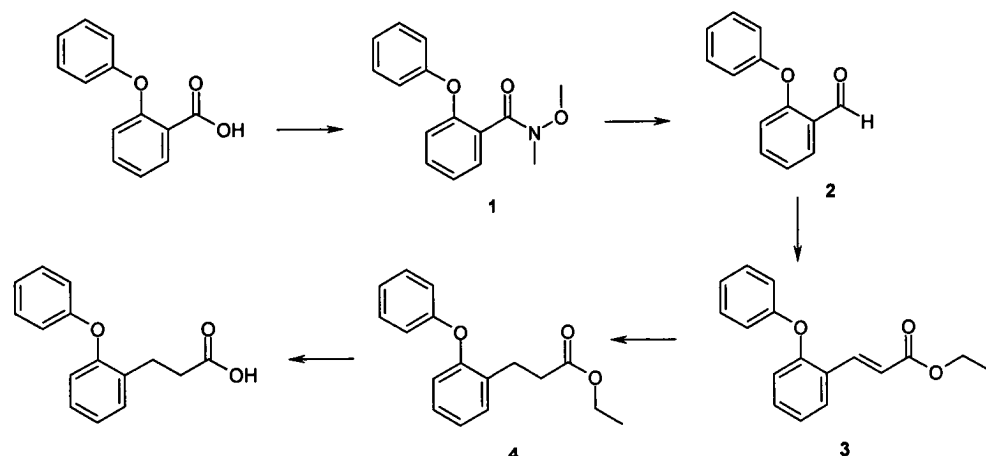
tura foi refrigerada para a temperatura ambiente e dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar o ácido  
5 desejado (100 mg, 100%).

**Ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico**



Uma solução de etil éster de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrílico (2,3 g, 8,2  
10 mmols) em MeOH (35 ml) foi colocada no aparelho Parr. Uma quantidade catalítica de 10% Pd/C (230 mg) foi adicionada e a mistura foi submetida a agitação sob uma atmosfera de hidrogênio 4,46 bars (50 psi) durante 1,5 horas. A mistura heterogênea foi filtrada através de  
15 uma torta de celite e concentrada para proporcionar o éster **1** (2,17 g). Este intermediário foi dissolvido em THF (40ml)/ água (20 ml) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (3,23 g, 76,8 mmols) durante 5 horas sob refluxo. A mistura foi refrigerada para temperatu-  
20 ra ambiente e dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar o ácido desejado (1.94g, 93%).

**Ácido 3-(2-fenóxi-fenil)-propiónico**



Uma solução de ácido 2-fenoxibenzóico (660 mg, 3,08 mmols) e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamia (451 mg, 4.62 mmols) em DMF (15 ml) foi tratada sob temperatura ambiente durante 18 horas com trietilamina (1,3 ml, 9,24 mmols) e HBTU (1,75 g, 4,62 mmols). A mistura de reação foi dividida entre 1N NaOH e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar **1** o qual não foi mais purificado (827 mg, 100%).

Uma solução 1M de hidreto de lítio alumínio em THF (3,18 ml, 3,18 mmols) foi adicionada lentamente a uma solução fria (-20°C) de **1** (410 mg, 1,59 mmols) em THF (8 ml). A solução foi submetida a agitação a -20°C durante 45 minutos e então resfriada lentamente com água. A mistura foi filtrada através de uma torta de celite e o filtrado foi dividido entre etil acetato e bicarbonato saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar o aldeído **2** (278 mg, 88%) o qual não foi mais purificado.

Uma solução de trietilfosfonoacetato

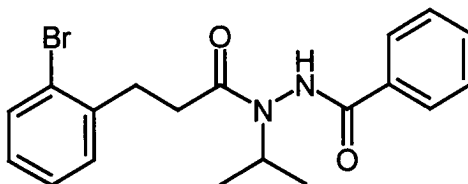
(0,334 ml, 1,68 mmols) em THF (2 ml) foi tratada com hidreto de sódio 60% (132 mg, 3,3 mmols) sob temperatura ambiente durante 10 minutos. O aldeído **2** (278 mg, 1,40 mmols) foi então adicionado e a solução foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1 N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, carbonato de sódio saturado e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi adsorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 5-10% de etil acetato/hexanos, para proporcionar o éster **3** (258 mg, 59%).

Uma solução de éster **3** (136 mg, 0,51 mmols) em EtOH (5 ml) foi colocada no aparelho Parr. Uma quantidade catalítica de 10% Pd/C (25 mg) foi adicionada e a mistura foi submetida a agitação sob uma atmosfera de hidrogênio 4,46 bars (50 psi) durante 1,5 horas. A mistura heterogênea foi filtrada através de uma torta de celite e concentrada para proporcionar o éster **4** (127 mg, 93%).

Este éster (127 mg, 0,47 mmols) foi dissolvido em THF (10 ml)/ água (5 ml) e tratado com monidrato de hidróxido de lítio (197 mg, 4,7 mmols) durante 5 horas sob refluxo. A mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente e dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio e concen-

trada para proporcionar o ácido desejado (112 mg, 98%).

**Ácido N' - [3-(2-bromo-fenil)-propionil] - N' -  
isopropil-hidrazida-benzóico**

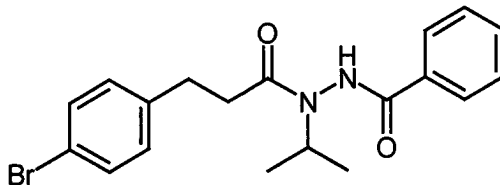


5 Uma solução de ácido (3-(2-bromofenil)propionico (257 mg, 1,12 mmols) e ácido N' - isopropil-hidrazida-benzóico (200 mg, 1,12 mmols) em DMF (6 ml) foi tratada com trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol), HOBT (182 mg, 1,34 mmols) e EDCI (2,58 g, 1,34

10 mmol) sob temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica

15 ca e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-30% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (258 mg, 59%).

**Ácido N' - [3-(4-bromo-fenil)-propionil] - N' -  
isopropil-hidrazida-benzóico**

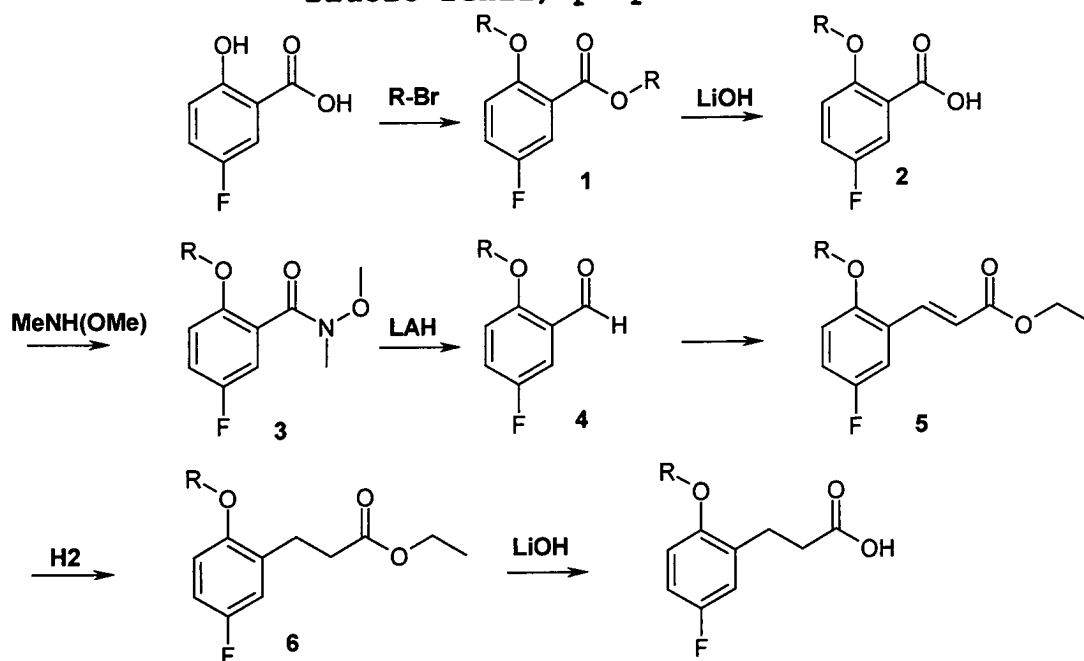


20 Uma solução de ácido (3-(4-bromofenil) propionico (387 mg, 1,68 mmols) e ácido N' - isopropil-hidrazida-benzóico (300 mg, 1,68 mmols) em DMF (10 ml) foi tratada com trietilamina (0,70 ml, 5,05 mmol), HOBT

(273 mg, 2,02 mmols) e EDCI (387 mg, 2,02 mmols) sob temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para proporcionar o produto na forma de um sólido (476 mg, 73%). O produto não foi mais purificado.

**Procedimento geral para ácidos 3-(2-alcóxi-3-fluoro-fenil)-propiónicos**

10



Fez-se reagir uma solução de ácido 5-fluoro-salicílico em DMF (0,2M) com carbonato de potássio (5 equivalentes) e um brometo de alquila (4 equivalentes) a 80°C durante 2-3 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e

concentrada para proporcionar o intermediário **1** que **não** foi mais purificado.

Este composto foi dissolvido em THF (0,2 M) e tratado com monidrato de cloreto de lítio (10 equivalentes) sob refluxo durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para proporcionar o ácido **2** que não foi mais purificado.

Uma solução de **2** em DMF (0,2 M) foi tratada com trietilamina (5 equivalentes), cloridrato de N,O-dimetilamina (1,5 equivalentes) e HBTU (1,5 equivalentes) sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para proporcionar a amida **3**, a qual não foi mais purificada.

Uma solução de **3** em THF anídrico (0,2 M) foi refrigerada para a  $-30^{\circ}\text{C}$  e então tratada com uma solução THF de hidreto de lítio alumínio (1M, 2 equivalentes) durante 10 minutos. A reação foi então resfriada bruscamente para  $-30^{\circ}\text{C}$  com 1N HCl e extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para proporcionar o aldeído **4**, o qual não foi mais purificado.

Uma solução THF de trietilfosfonoacetato

(0,2M) foi tratada sob temperatura ambiente durante 10 minutos com hidreto de sódio a 60% (2 equivalentes). A solução THF de **4** (0,2M, 1 equivalente) foi então adicionada sob temperatura ambiente e a mistura foi submetida a agitação durante 2-3 horas. A reação foi resfriada bruscamente sob temperatura ambiente com 1N HCl e extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e com salmoura, então foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com 5% etil acetato/hexanos para proporcionar assim o éster **5**.

Uma solução de **5** em etanol (0,2M) foi colocada no aparelho Parr. Uma quantidade catalítica de 10% Pd/C (50 mg/mmol) foi adicionada e a mistura foi submetida a agitação sob uma atmosfera de hidrogênio 4,4 bars (50 psi) durante 2-3 horas. A mistura heterogênea foi filtrada através de uma torta de celite e concentrada para proporcionar o éster **6** que não foi mais purificado.

Este composto foi dissolvido em THF/H<sub>2</sub>O (2/1) (0,2 M) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (10 equivalentes) sob refluxo durante 4-5 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para proporcionar o correspondente ácido fenil propiô-

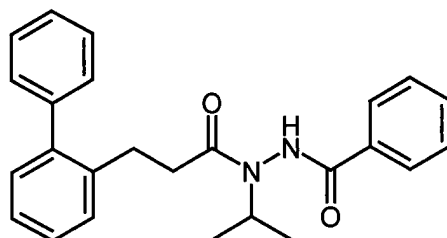
nico que não foi mais purificado.

Prepararam-se ácidos fenil propiônicos por meio deste método onde R = n-propil, n-butil, ciclopentil, e ciclobutilmetil.

5 **PARTE II: PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS PREFERIDOS**

**Exemplo 1**

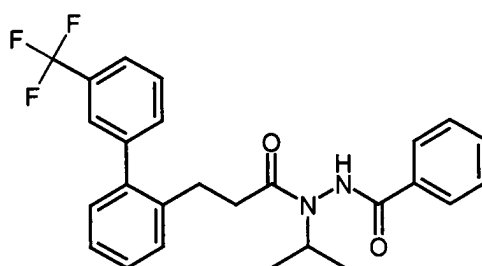
**Ácido N'-[3-bifenil-2-il-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**



10 Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (100  
mg, 0,26 mmol) em DME (5 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 µl, 0,90  
mmol) foi tratada com ácido fenilborônico (47 mg, 0,39  
mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol) durante 18 horas  
15 a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e  
diclorometano. A camada orgânica foi lavada com sal-  
moura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e con-  
centrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado  
em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50%  
20 d etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na  
forma de um sólido (98 mg, 98%). LC-MS m/e 387,16  
(M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 2**

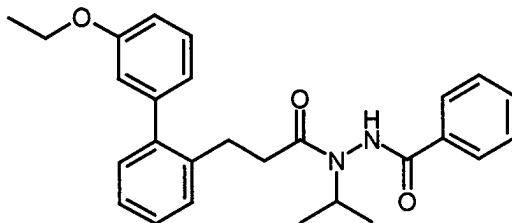
25 **Ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-trifluorometil-  
bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 5 mmol) foi tratada com ácido 3-trifluoro-fenilborônico  
 (49 mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) du-  
 rante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividi-  
 do entre água e diclorometano. A camada orgânica foi  
 lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio,  
 10 filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sí-  
 lica e purificado em uma coluna de sílica gel com um  
 gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e então por  
 RP HPLC para proporcionar o produto na forma de um só-  
 lido (15 mg, 26%). LC-MS m/e 455,21 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 3**

**Ácido N'-[3-(3'-etóxi-bifenil-2-il)-propionil]-N'-  
 isopropil-hidrazida-benzóico**

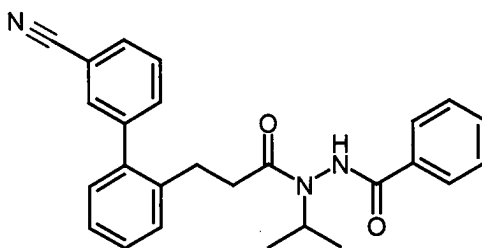


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 20 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 3-etóxi-fenilborônico (42

mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e então por RP HPLC para proporcionar o produto na forma de um sólido (12 mg, 22%). LC-MS m/e 431,27 (M+H<sup>+</sup>)

10 **Exemplo 4**

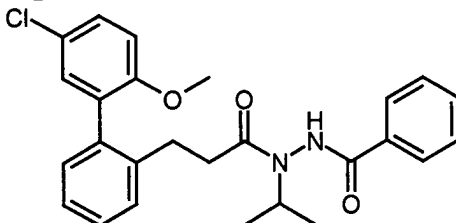
**Ácido N' - [3- (3' -ciano-bifenil-2-il) -propionil] -N' - isopropil-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N' - [3- (2-bromo-  
15 fenil) -propionil] -N' - isopropil-hidrazida-benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 3-ciano-fenilborônico (38 mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre  
20 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o pro-  
25 duto na forma de um sólido (13 mg, 25%). LC-MS m/e

412,21 (M+H<sup>+</sup>)**Exemplo 5**

**Ácido N' - [3- (5' -cloro-2' -metóxi-bifenil-2-il) -  
propionil] -N' -isopropil-hidrazida-benzóico**

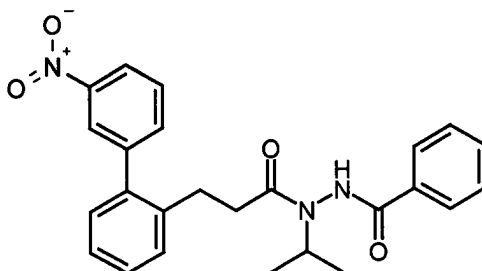


5

Uma solução de ácido N' - [3- (2-bromo-  
fenil) -propionil] -N' -isopropil-hidrazida-benzóico (50  
mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0.45  
mmol) foi tratada com ácido 5-cloro-2-metóxi-  
10 fenilborônico (48 mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg,  
0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de rea-  
ção foi dividida entre água e diclorometano. A camada  
orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato  
de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absor-  
15 vido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel  
com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para  
proporcionar o produto na forma de um sólido (22 mg,  
38%). LC-MS m/e 451,31 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 6**

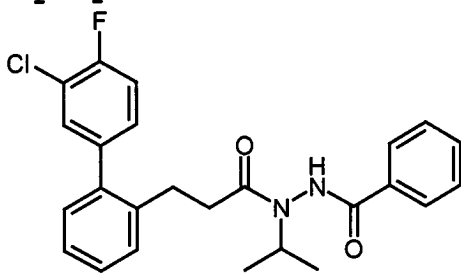
20 **Ácido N' -isopropil-N' - [3- (3' -nitro-bifenil-2-il) -  
propionil] -hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 3-nitro-fenilborônico (43  
 5 mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante  
 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida en-  
 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada  
 com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada,  
 e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e puri-  
 10 ficado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de  
 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o pro-  
 duto na forma de um sólido (12 mg, 22%). LC-MS m/e  
 432,31 (M+H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 7

15 **Ácido N'-[3-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-il)-  
 propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

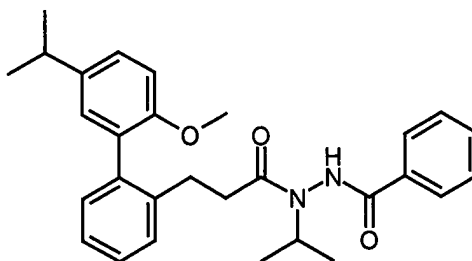


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 20 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 3-cloro-4-fluoro-  
 fenilborônico (34 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg,  
 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de rea-  
 ção foi dividida entre água e diclorometano. A camada  
 25 orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato

de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absor-  
 vido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel  
 com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e  
 então por RP HPLC para proporcionar o produto na forma  
 5 de um sólido (23 mg, 41%). LC-MS m/e 439,25 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 8**

**Ácido N'-[3-(5'-isopropil-2'-metóxi-bifenil-2-il)-  
 propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

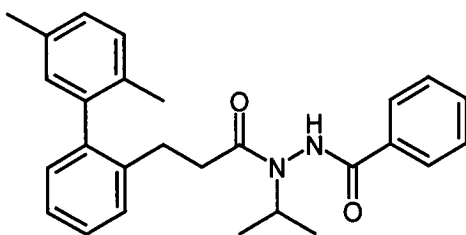


10 Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 5-isopropil-2-metóxi-  
 fenilborônico (37 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg,  
 15 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de rea-  
 ção foi dividida entre água e diclorometano. A camada  
 orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato  
 de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absor-  
 vido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel  
 20 com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e  
 então por RP HPLC para proporcionar o produto na forma  
 de um sólido (18 mg, 31%). LC-MS m/e 459,35 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 9**

**Ácido N'-[3-(2',5'-dimetil-bifenil-2-il)-  
 propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

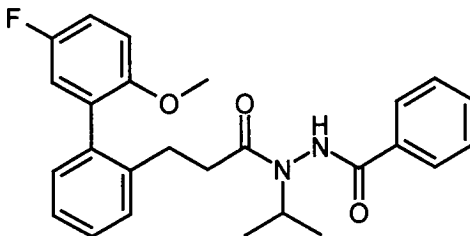
25



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 5 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 2,5-dimetil-fenilborônico  
 (29 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) du-  
 rante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividi-  
 da entre água e diclorometano. A camada orgânica foi  
 lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio,  
 10 filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sí-  
 lica e purificado em uma coluna de sílica gel com um  
 gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para pro-  
 porcionar o produto na forma de um sólido (14 mg, 26%).  
 LC-MS m/e 415,36 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 10**

**Ácido N'-[3-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-il)-  
 propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

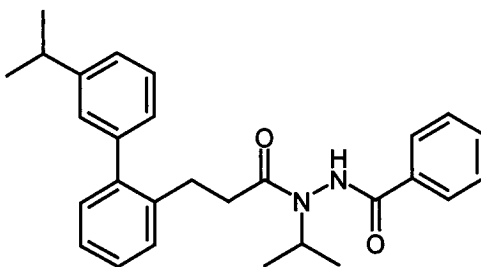


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 20 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 5-fluoro-2-metóxi-

fenilborônico (33 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (18 mg, 32%). LC-MS m/e 435,33 (M+H<sup>+</sup>)

10 **Exemplo 11**

**Ácido N'-[3-(3'-isopropil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**



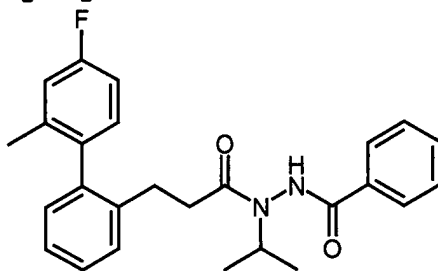
Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 15 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 3-isopropil-fenilborônico (32 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para pro-

porcionar o produto na forma de um sólido (17 mg, 31%).

LC-MS m/e 429,39 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 12**

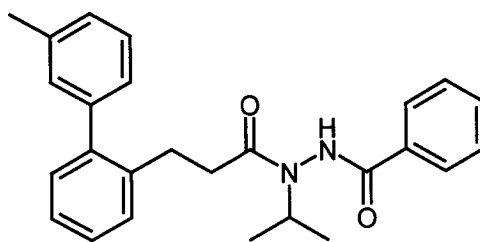
**Ácido N' - [3 - (4' - fluoro - 2' - metil - bifenil - 2 - il) -  
5 propionil] - N' - isopropil - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido N' - [3 - (2 - bromo -  
fenil) - propionil] - N' - isopropil - hidrazida - benzóico (50  
mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
10 mmol) foi tratada com ácido 4 - fluoro - 2 - metil -  
fenilborônico (30 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg,  
0,013 mmol) durante 72 horas a 90°C. A mistura de rea-  
ção foi dividida entre água e diclorometano. A camada  
orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato  
15 de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvi-  
do em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel  
com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e  
então por RP HPLC para proporcionar o produto na forma  
de um sólido (5 mg, 9%). LC-MS m/e 419,28 (M+H<sup>+</sup>)

20 **Exemplo 13**

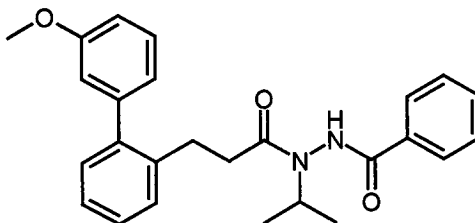
**Ácido N' - isopropil - N' - [3 - (3' - metil - bifenil - 2 - il) -  
propionil] - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 5 mmol) foi tratada com ácido 3-metil-fenilborônico (26  
 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante  
 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida en-  
 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada  
 com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada,  
 10 e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e puri-  
 ficado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de  
 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o pro-  
 duto na forma de um sólido (48 mg, 93%). LC-MS m/e  
 401,37 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 14**

**Ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metóxi-bifenil-2-il)-  
 propionil]-hidrazida-bBenzóico**

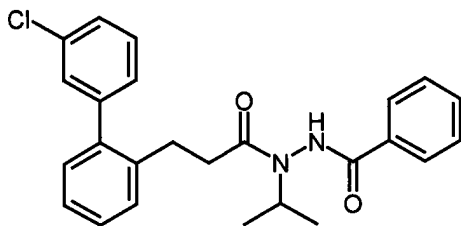


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 20 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 3-metóxi-fenilborônico (29

mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (32 mg, 60%). LC-MS m/e 417,35 (M+H<sup>+</sup>)

10 **Exemplo 15**

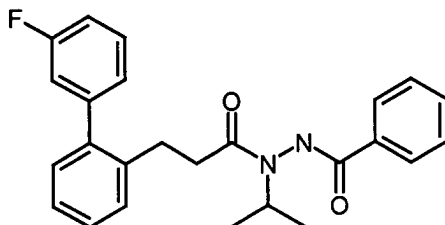
**Ácido N' - [3- (3' -cloro-bifenil-2-il) -propionil] -N' - isopropil-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N' - [3- (2-bromofenil) -propionil] -N' - isopropil-hidrazida-benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 3-cloro-fenilborônico (30 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (39 mg, 72%). LC-MS m/e

421,26 (M+H<sup>+</sup>)**Exemplo 16**

**Ácido N' - [3 - (3' - fluoro-bifenil-2-il) - propionil] - N' - isopropil-hidrazida-benzóico**



5

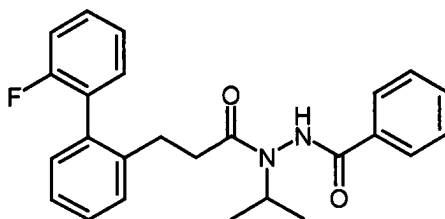
Uma solução de ácido N' - [3 - (2-bromo-fenil) - propionil] - N' - isopropil-hidrazida benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 3-fluoro-fenilborônico (27 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (38 mg, 73%). LC-MS m/e 405,28 (M+H<sup>+</sup>)

15

**Exemplo 17**

20

**Ácido N' - [3 - (2' - fluoro-bifenil-2-il) - propionil] - N' - isopropil-hidrazida-benzóico**

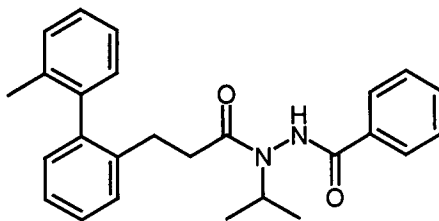


Uma solução de ácido N' - [3 - (2-bromo-

fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 2-fluoro-fenilborônico (27 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 5 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 10 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (13 mg, 25%). LC-MS m/e 405,28 (M+H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 18

15 **Ácido N'-isopropil-N'-[3-(2'-metil-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico**

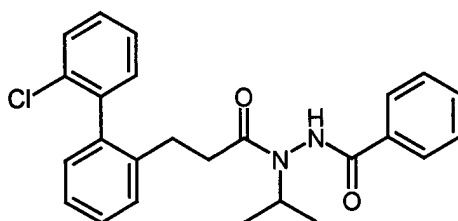


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (50 mg, 0.13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 2-metil-fenilborônico (27 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, 25 e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e puri-

ficado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (9 mg, 18%). LC-MS m/e 401,29 (M+H<sup>+</sup>)

5 **Exemplo 19**

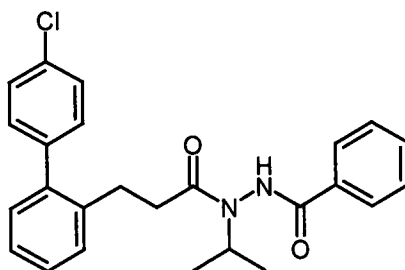
**Ácido N'-[3-(2'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 10 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (45 mg, 0,12 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 2-cloro-fenilborônico (27 mg, 0,17 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (13 mg, 0,012 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida en-  
 15 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto  
 20 na forma de um sólido (46 mg, 94%). LC-MS m/e 421,27 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 20**

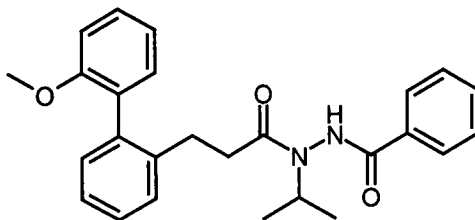
**Ácido N'-[3-(4'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (45  
 mg, 0,12 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 5 mmol) foi tratada com ácido 4-cloro-fenilborônico (27  
 mg, 0,17 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (13 mg, 0,012 mmol) durante  
 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida en-  
 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada  
 com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada,  
 10 e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e puri-  
 ficado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de  
 30-50% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto  
 na forma de um sólido (30 mg, 61%). LC-MS m/e 421,26  
 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 21**

**Ácido N'-isopropil-N'-[3-(2'-metóxi-bifenil-2-il)-  
 propionil]-hidrazida-benzóico**

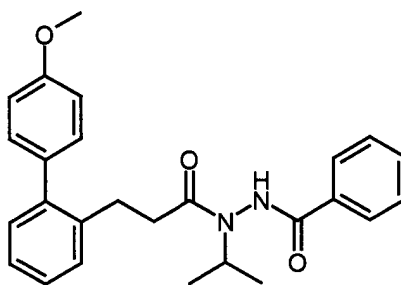


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 20 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 mmol) foi tratada com ácido 2-metóxi-fenilborônico (29

mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0.013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (21 mg, 39%). LC-MS m/e 417,30 (M+H<sup>+</sup>)

10 **Exemplo 22**

**Ácido N'-isopropil-N'-[3-(4'-metóxi-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico**

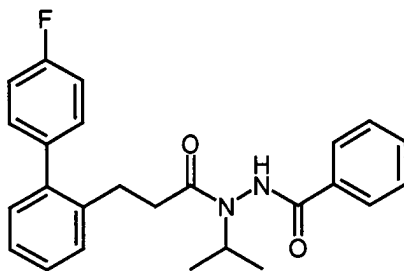


Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
15 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45 mmol) foi tratada com ácido 4-metóxi-fenilborônico (29 mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0.013 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre  
20 tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o pro-

duto na forma de um sólido (35 mg, 66%). LC-MS m/e  
417,29 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 23**

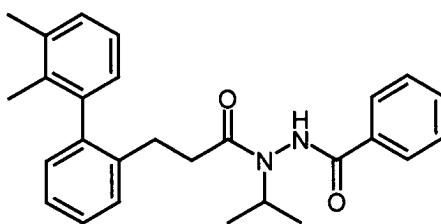
**Ácido N' - [3 - (4' - fluoro - bifenil - 2 - il) - propionil] - N' -  
5 isopropil - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido N' - [3 - (2 - bromo -  
fenil) - propionil] - N' - isopropil - hidrazida - benzóico (50  
mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml) / 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
10 mmol) foi tratada com ácido 4 - fluoro - fenilborônico (29  
mg, 0,19 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) durante  
18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida en-  
tre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada  
com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada,  
15 e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e puri-  
ficado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de  
20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o pro-  
duto na forma de um sólido (41 mg, 79%). LC-MS m/e  
405,25 (M+H<sup>+</sup>)

20 **Exemplo 24**

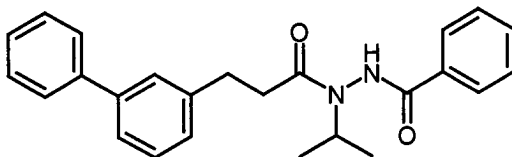
**Ácido N' - [3 - (2' , 3' - dimetil - bifenil - 2 - il) -  
propionil] - N' - isopropil - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido N'-[3-(2-bromo-  
 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (50  
 mg, 0,13 mmol) em DME (4 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (225 µl, 0,45  
 5 mmol) foi tratada com ácido 2,3-dimetil-fenilborônico  
 (38 mg, 0,26 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (15 mg, 0,013 mmol) du-  
 rante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividi-  
 da entre água e diclorometano. A camada orgânica foi  
 lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio,  
 10 filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sí-  
 lica e purificado em uma coluna de sílica gel com um  
 gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos e então por  
 RP HPLC para proporcionar o produto na forma de um só-  
 lido (14 mg, 27%). LC-MS m/e 415,35 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 25**

**Ácido N'-[3-bifenil-3-il-propionil]-N'-isopropil-  
 hidrazida-benzóico**

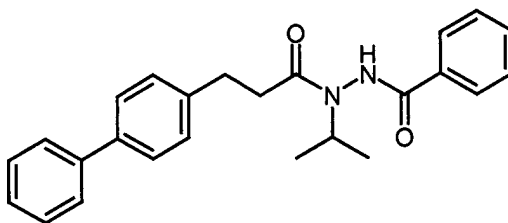


Uma solução de ácido N'-[3-(3-bromo-  
 20 fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida benzóico (100  
 mg, 0,26 mmol) em DME (5 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 µl, 0,90  
 mmol) foi tratada com ácido fenilborônico (47 mg, 0,39  
 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol) durante 18 horas  
 a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e

etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (69 mg, 70%). LC-MS m/e 387,19 (M+H<sup>+</sup>)

### Exemplo 26

#### Ácido N'-[3-bifenil-4-il-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico



10

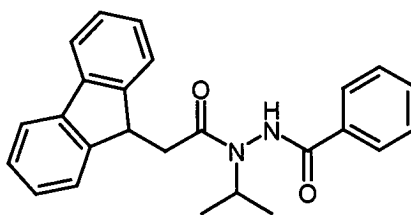
Uma solução de ácido N'-[3-(4-bromofenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico (100 mg, 0,26 mmol) em DME (5 ml)/ 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 µl, 0,90 mmol) foi tratada com ácido fenilborônico (47 mg, 0,39 mmol) e Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol) durante 18 horas a 90°C. A mistura de reação foi dividida entre água e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50% etil acetato/hexanes para proporcionar o produto na forma de um sólido (56 mg, 56%). LC-MS m/e 387,17 (M+H<sup>+</sup>).

20

### Exemplo 27

#### Ácido N'-(2-9H-fluoren-9-il-acetyl)-N'-isopropil-hidrazida-benzóico

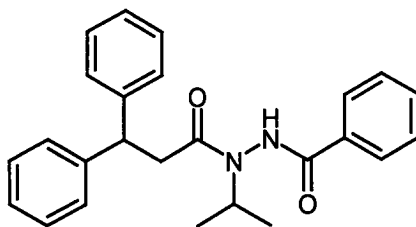
25



Uma solução de ácido 9-fluorenoacético (126 mg, 0,56 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (100 mg, 0,56 mmols) em DMF (5 ml) foi tratada com trietilamina (0,23 ml, 1,68 mmol), HOBT (91 mg, 0,67 mmols) e EDCI (129 mg, 0,67 mmol) sob temperatura ambiente durante 72 hpras. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 10-30% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (87 mg, 40%). LC-MS m/e 385,19 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 28**

**Ácido N'-(3,3-difenil-propionil)-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

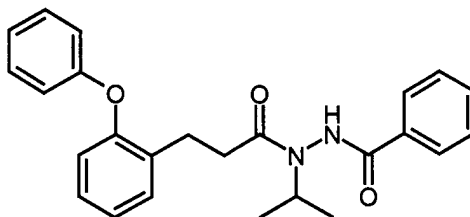


20 Uma solução de ácido 3,3-difenilpropionico (127 mg, 0,56 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (100 mg, 0,56 mmols) em DMF (5 ml) foi tratada com trietilamina (0,23 ml, 1.68 mmol), HOBT (91 mg, 0,67 mmols) e EDCI (129 mg, 0,67 mmol) sob temperatura

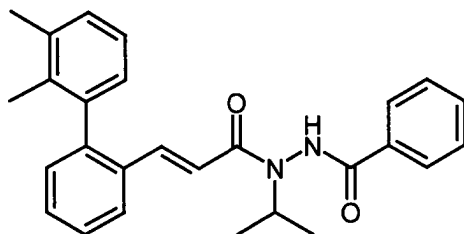
ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (59 mg, 27%). LC-MS m/e 387,26 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 29**

10 **Ácido N'-isopropil-N'-[3-(2-fenóxi-fenil)-propionil]-hidrazida-benzóico**



Uma solução de ácido 3-(2-fenóxi-fenil)-propiônico (110 mg, 0,45 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (97 mg, 0,54 mmols) em DMF (5 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,13 mmol), e PyBroP (315 mg, 0,68 mmol) sob temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 30-50% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (40 mg, 22%). LC-MS m/e 425,44 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 30****Ácido N' - [3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acriloil] - N' - isopropil-hidrazida-benzóico**

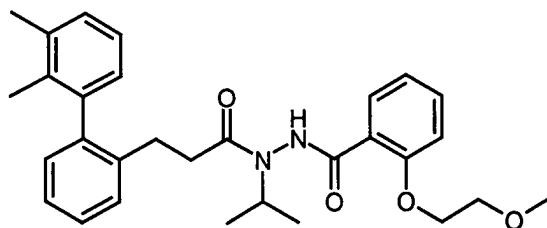
5 Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrílico (120 mg, 0.40 mmols) e ácido N' - isopropil-hidrazida-benzóico (71 mg, 0,40 mmols) em DMF (4 ml) foi tratada com trietilamina (0,16 ml, 1,19 mmols), HOBT (64 mg, 0,48 mmols) e EDCI (91 mg, 0,48

10 mmol) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido

15 em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (30 mg, 18%). LC-MS m/e 403,49(M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 31**

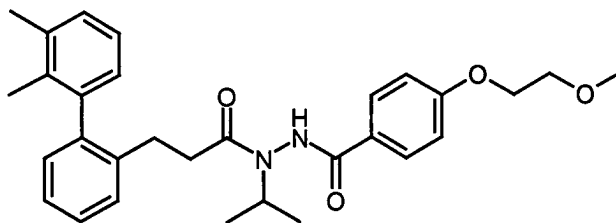
20 **Ácido N' - [3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil] - N' - isopropil-hidrazida2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico**



Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (110 mg, 0,44 mmols) e ácido N'-isopropil hidrazida-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (100 mg, 0,40 mmols) em DMF (3 ml) foi tratada com trietila-  
 5 mina (0,16 ml, 1,19 mmols), HOBT (64 mg, 0,48 mmols) e EDCI (91 mg, 0,48 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, 1N NaOH e salmoura, então se-  
 10 cada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com 10% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto (70 mg, 36%). LC-MS m/e 489,39 (M+H<sup>+</sup>)

15 **Exemplo 32**

**Ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-4-(2-metóxi-etóxi)-benzóico**

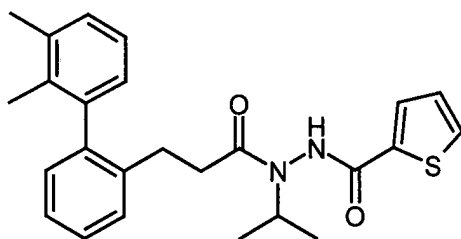


Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-  
 20 bifenil-2-il)-propiónico (110 mg, 0,44 mmols) e ácido N'-isopropil hidrazida-4-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (100 mg, 0,40 mmols) em DMF (3 ml) foi tratada com trietila-  
 mina (0,16 ml, 1,19 mmols), HOBT (64 mg, 0,48 mmols) e EDCI (91 mg, 0,48 mmols) sob temperatura ambiente du-  
 25 rante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre

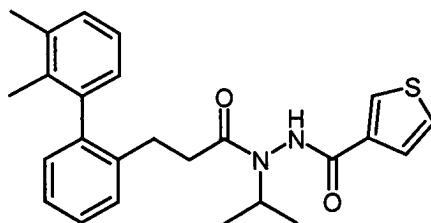
1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com 10% etil acetato/hexanes para proporcionar o produto (30 mg, 16%). LC-MS m/e 489,40 (M+H<sup>+</sup>)

### Exemplo 33

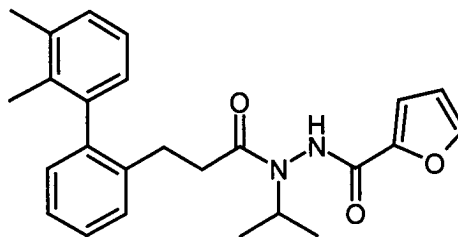
Ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]  
 10 -N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-2-carboxílico



Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (207 mg, 0,81 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-2-carboxílico (150 mg, 0,81 mmols) em DMF (8 ml) foi tratada com trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmols), HOBT (132 mg, 0,98 mmols) e EDCI (156 mg, 0,98 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto (173 mg, 51%).  
 20  
 25 LC-MS m/e 421,46 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 34****Ácido N' - [3 - (2', 3' - dimetil-bifenil-2-il) - propionil] - N' - isopropil-hidrazida-tiofeno-3-carboxílico**

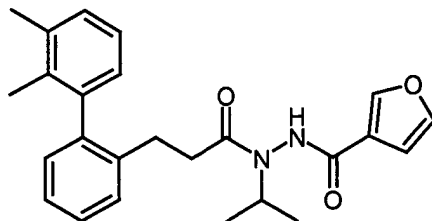
5 Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (207 mg, 0,81 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-tiofeno-3-carboxílico (150 mg, 0,81 mmols) em DMF (8 ml) foi tratada com trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmols), HOBT (132 mg, 0,98 mmols) e EDCI  
 10 (156 mg, 0,98 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi  
 15 absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto (172 mg, 50%).  
 LC-MS m/e 421,46 (M+H<sup>+</sup>)

**Exemplo 35****Ácido N' - [3 - (2', 3' - dimetil-bifenil-2-il) - propionil] - N' - isopropil-hidrazida-furan-2-carboxílico**

Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (227 mg, 0,89 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-furan-2-carboxílico (150 mg, 0,89 mmols) em DMF (8 ml) foi tratada com trietilamina (0,37 ml, 2,67 mmols), HOBT (144 mg, 1,07 mmols) e EDCI (205 mg, 1,07 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto (193 mg, 54%). LC-MS m/e 405,46 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Exemplo 36**

**Ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-furan-3-carboxílico**

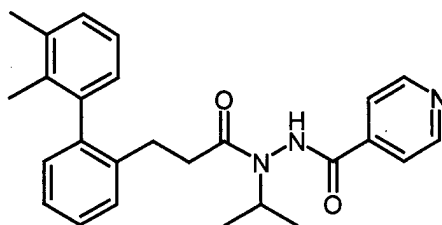


Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (227 mg, 0,89 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-furan-3-carboxílico (150 mg, 0,89 mmols) em DMF (8 ml) foi tratada com trietilamina (0,37 ml, 2,67 mmols), HOBT (144 mg, 1,07 mmols) e EDCI (205 mg, 1,07 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N

HCl e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 1N NaOH e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto (149 mg, 41%). LC-MS m/e 405,52 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 37**

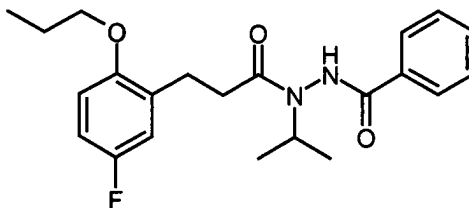
**Ácido N' - [3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil] - N' - isopropil-hidrazida-isonicotínico**



Uma solução de ácido 3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propiónico (127 mg, 0,50 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-isonicotínico (ACROS) (167 mg, 0,60 mmols) em DMF (5 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmols), e PyBroP (350 mg, 0,75 mmols) sob temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N NaOH e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com 100% etil acetato para proporcionar o produto (17 mg, 8%). LC-MS m/e 416,49 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 38**

**Ácido N' - [3-(5-fluoro-2-propoxi-fenil)-propionil] -**

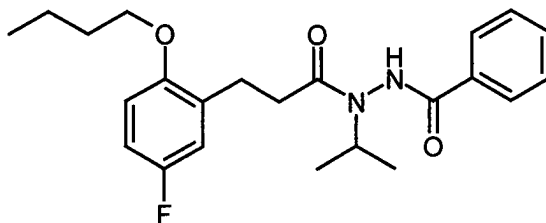
**N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

Uma solução de ácido 3-(5-fluoro-2-propoxy-fenil)-propionico (160 mg, 0,71 mmols) e ácido

5 N'-isopropil-hidrazida-benzóico (106 mg, 0,60 mmols) em DMF (3 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,49 mmols), e PyBroP (416 mg, 0,89 mmols) sob temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada

10 orgânica foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-50% de etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um

15 sólido (84 mg, 30%). LC-MS m/e 387,26 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 39****Ácido N'-[3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**

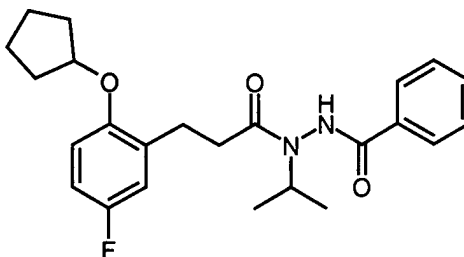
20

Uma solução de ácido 3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionico (300 mg, 1,37 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (203 mg, 1,14 mmols) em

DMF (3 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,85 mmols), e PyBroP (800 mg, 1,71 mmols) sob temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-40% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (20 mg, 5%). LC-MS m/e 401,28 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 40**

**Ácido N'-[3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico**



15

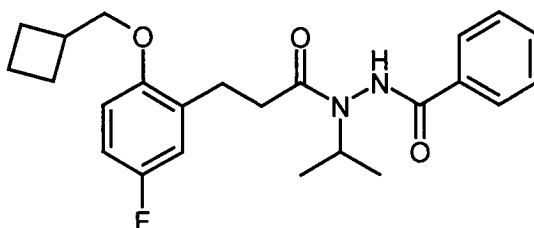
Uma solução de ácido 3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-propionico (220 mg, 0,87 mmols) e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (130 mg, 0,73 mmols) em DMF (5ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,81 mmols), e PyBroP (507 mg, 1,09 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil acetato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi

25

absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-40% etil acetato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um sólido (90 mg, 30%). LC-MS m/e 413,32 (M+H<sup>+</sup>).

5 **Exemplo 41**

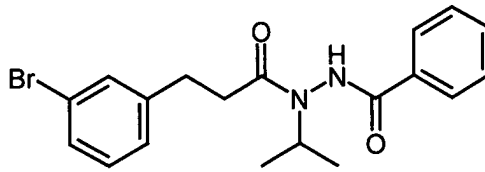
**Ácido N' - [3 - (2 - ciclobutilmetóxi - 5 - fluoro - fenil) - propionil] - N' - isopropil - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido 3-(2-ciclobutil-  
 10 metóxi-5-fluoro-fenil)-propionico (195 mg, 0,77 mmols)  
 e ácido N'-isopropil-hidrazida-benzóico (115 mg, 0,64  
 mmols) em DMF (5 ml) foi tratada com diisopropiletila-  
 mina (0,28 ml, 1,61 mmols), e PyBroP (450 mg, 0,97  
 mmols) sob temperatura ambiente durante 48 horas. A  
 15 mistura de reação foi dividida entre 1N HCl e etil ace-  
 tato. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com  
 bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então  
 secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada.  
 O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma co-  
 20 lona de sílica gel com um gradiente de 20-40% etil ace-  
 tato/hexanos para proporcionar o produto na forma de um  
 sólido (45 mg, 14%). LC-MS m/e 413,32 (M+H<sup>+</sup>).

**Exemplo 42**

**Ácido N' - [3 - (3 - bromo - fenil) - propionil] - N' -**  
 25 **isopropil - hidrazida - benzóico**



Uma solução de ácido (3-(3-bromofenil) propiônico (257 mg, 1,12 mmols) e ácido N'-isopropilhidrazida-benzóico (200 mg, 1,12 mmols) em DMF (6 ml) foi tratada com trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmols), HOBT (182 mg, 1,34 mmols) e EDCI (2,58 mg, 1,34 mmols) sob temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O bruto foi absorvido em sílica e purificado em uma coluna de sílica gel com um gradiente de 20-40% etil acetato/hexanes para proporcionar o produto na forma de um sólido (293 mg, 67%).

### 15 Exemplo 43

#### Ensaio Por FlashPlate de Fosfolipídeos DGAT

Os materiais para o ensaio foram: PL-FlashPlate: FlashPlates de fosfolipídeos provenientes da PerkinElmer, número de catálogo SMP108; DAG (1,2-Dioleoil-sn-glicerol) 10 mM suspenso em água contendo 0,1% Triton X-100;  $^{14}\text{C}$ -Pal-CoA (coenzima A de palmitoil, [palmitoil-1- $^{14}\text{C}$ ]) proveniente da PerkinElmer, número de catálogo NEC-555 com uma atividade específica de 55 mCi/mmol; e pílulas de DGAT (em preparação doméstica), com uma concentração de proteína de 9,85 mg/ml.

Prepararam-se ou compraram-se amortecedores aquosos como se segue: O amortecedor de revestimento (CB) foi adquirido a partir da PerkinElmer, número de catálogo SMP900A; um amortecedor de reação (RB) foi 5 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,01 % BSA em água; o amortecedor de lavagem (WB) foi 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,05% sal de sódio de ácido deoxi-cólico em água; o amortecedor de diluição (DB) foi 50 10 mM Tris-HCl, pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,2% Triton X-100 em água.

1,2-Dioleoil-sn-glicerol (DAG, 10 mmols) foi diluído para 500  $\mu$ M com amortecedor de revestimento (CB). A solução DAG diluída foi então adicionada a PL-FlashPlates de 384-cavidades a 60  $\mu$ l por cavidade, e 15 incubadas sob temperatura ambiente durante 2 dias. As placas revestidas foram então lavadas duas vezes com amortecedor de lavagem (WB) antes do seu uso. Compostos de teste foram diluídos em série para 2000, 666,7, 222,2, 74,1, 24,7, 8,2, 2,7 e 0,9  $\mu$ M em DMSO 100%. Os 20 compostos diluídos foram ainda diluídos 10 vezes com amortecedor de reação (RB).  $^{14}$ C-Pal-CoA foi diluído para 8,3  $\mu$ M com RB. A pílula de DGAT foi diluída para 0,13 mg proteína/ml com amortecedor de diluição (DB) imediatamente antes de ser adicionada às PL-FlashPlates 25 para iniciar a reação. 20  $\mu$ l dos compostos RB-diluídos (ou 10% DMSO em RB para Total e Blank), 15  $\mu$ l de RB diluído  $^{14}$ C-Pal-CoA e 15  $\mu$ l de pílula de DGAT diluídos em DB (DB sem DGAT para Blanks) foram transferidos para

cada cavidade das PL-FlashPlates. As misturas de reação foram incubadas a 37°C durante 1 hora. As reações foram sustadas mediante lavagem 3 vezes com WB. As placas foram vedadas com Top-seal e lidas em um instrumento Topcount.

Cálculo de IC<sub>50</sub>: Os valores de IC<sub>50</sub> para cada composto foram gerados utilizando-se um gabarito Excel. As leituras de rpm Topcount de Total e Blank foram usadas como inibição de 0% e 100%. Os valores de inibição percentuais das reações na presença dos compostos foram calculados, e plotados contra as concentrações de compostos. Todos os dados foram montados em um modelo de Um Local para Resposta de Dosagem (modelo de logística de 4 parâmetros) como se segue:

$$(A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D))))$$

com A e B como o fundo e topo da curva (inibição mais alta e mais baixa), respectivamente, e C como IC<sub>50</sub> e D como Coeficiente de Hill do composto. Os compostos da presente invenção têm preferentemente valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 1 nM até 10 μM. Os resultados estão resumidos na Tabela 1 em seguida:

**Tabela 1**

Composto do Exemplo	Atividade em Ensaio FlashPlate de Fosfolipídios DGAT (A = IC <sub>50</sub> < 0,3 μM, B = IC <sub>50</sub> < 1 μM)
1	A
2	A
3	A
4	B

Composto do Exemplo	Atividade em Ensaio FlashPlate de Fosfolipídios DGAT (A = IC <sub>50</sub> < 0,3 μM, B = IC <sub>50</sub> < 1 μM)
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	B
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	B
22	A
23	B
24	A
25	B
26	B
27	B
28	B
29	A
30	A

Composto do Exemplo	Atividade em Ensaio FlashPlate de Fosfolipídios DGAT (A = IC <sub>50</sub> < 0,3 μM, B = IC <sub>50</sub> < 1 μM)
31	B
32	A
33	A
34	A
35	B
36	B
37	B
38	A
39	A
40	A
41	A
42	B

Na Tabela 2 apresentada em seguida encontram-se expostos dados específicos para três exemplos preferidos:

5

Table 2

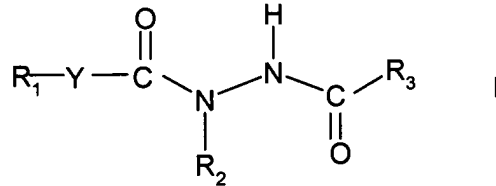
Composto do Exemplo	Actividade em Ensaio Por FlashPlate de Fosfolipídeos DGAT
9	0,048
18	0,092
3	0,072

Deve ser compreendido que a invenção não

fica limitada às concretizações particulares da invenção descritas anteriormente, uma vez que variações das concretizações particulares podem ser realizadas e ainda dentro do escopo das reivindicações anexas.

**REIVINDICAÇÕES**

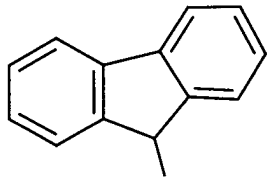
1 - Composto, **caracterizado pelo fato** de compreender a fórmula I



5 em que

Y é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileno substituído com aril;

R<sub>1</sub> é aril substituído ou não-substituído ou



;

10 R<sub>2</sub> é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila;

R<sub>3</sub> é aril não-substituído,

aril substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, e -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>,

15 heterocicil saturado, não-saturado ou parcialmente saturado não-substituído que é um anel heteroarômático de 5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que

20 consiste de S, N e O, heterocicil saturado substituído, não-saturado ou parcialmente saturado substituído com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, ou

anel de cicloalquila de 5-10 elementos substituídos ou não-substituídos; e

m é 0, 1, 2 ou 3,

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que

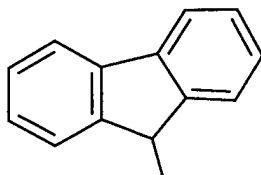
5 Y é CH=CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, ou -CH(Ar)CH<sub>2</sub>; e n é 1 ou 2.

3 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato** de que Y é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> e n é 2.

4 - Composto da fórmula I de acordo com  
10 qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato** de que

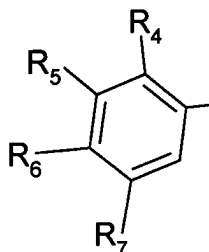
R<sub>1</sub> é aril não-substituído ou aril substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, ha-  
15 logênio, aril não-substituído, aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila,  
20 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e - (CH)<sub>2</sub>Ar, -O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituído ou substituído vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;

25 e p é 0, 1, 2, ou 3; ou



R<sub>1</sub> é

5 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo fato** de que  $R_1$  é



5 em que

$R_4$  é H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila,

aril não-substituído, aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e -(CH)<sub>2</sub>Ar, O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substituídos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  independentemente uns dos outros são H, halogênio, fenil ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila; e p é 0, 1, 2 ou 3,

E os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

20 6 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo fato** de que  $R_4$  é selecionado a partir do grupo que consiste de -O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou um anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substituído

idos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila; e em que p é 1, 2, ou 3.

7 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado**  
5 **pelo fato** de que R<sub>4</sub> é um grupo de a ciclopentiloxila ou ciclobutilmetoxila.

8 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado**  
**pelo fato** de que R<sub>4</sub> é fenil que é mono-, di- ou tri-  
10 substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -CF<sub>3</sub> e -CN.

9 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado**  
15 **pelo fato** de que R<sub>2</sub> é isopropil.

10 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado**  
**pelo fato** de que R<sub>3</sub> é fenil não-substituído ou fenil substituído com um grupo selecionado independentemente  
20 a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, e -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, e m é 0, 1, 2, ou 3.

11 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado**  
**pelo fato** de que R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de 5- ou  
25 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de S, N e O e que é não-substituído ou substituído com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila.

12 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e 11, **caracterizado pelo fato** de que R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos selecionados a partir do grupo que  
5 consiste de tiofeno, furano e piridina.

13 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo fato** de que R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>, independentemente um do outro, são fenila.

10 14 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de ser selecionado a partir do grupo que consiste de:

ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico,

15 ácido N'-[3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

20 ácido N'-[3-(2'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',5'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

25 ácido N'-[3-(5'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

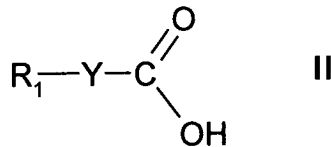
ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acriloil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2- ciclobutilmetoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico.

- 5                    15 - Processo para a manufatura de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo fato** de que o processo compreende:

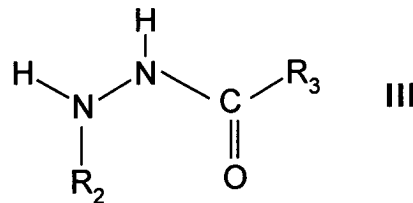
acoplar um composto da fórmula geral



10

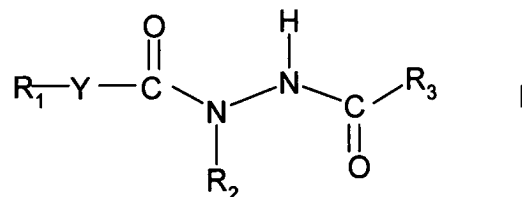
em que Y e R<sub>1</sub> são tais como definidos na reivindicação 1,

com uma hidrazida da fórmula



- 15                    em que R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são tais como definidos na reivindicação 1,

sob condições básicas para obter um composto da fórmula



- 20 e, se desejado, converter o composto da fórmula I em um sal farmacêuticamente aceitável.

16 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo fato** de ser manufaturado por um processo de acordo com a reivindicação 15.

5                   17 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados pelo fato** de se destinarem ao uso como substâncias terapeuticamente ativas.

10                   18 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizada pelo fato** de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a inibição de aciltransferase de diacilglicerol.

15                   19 - Utilização de acordo com a reivindicação 18, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica.

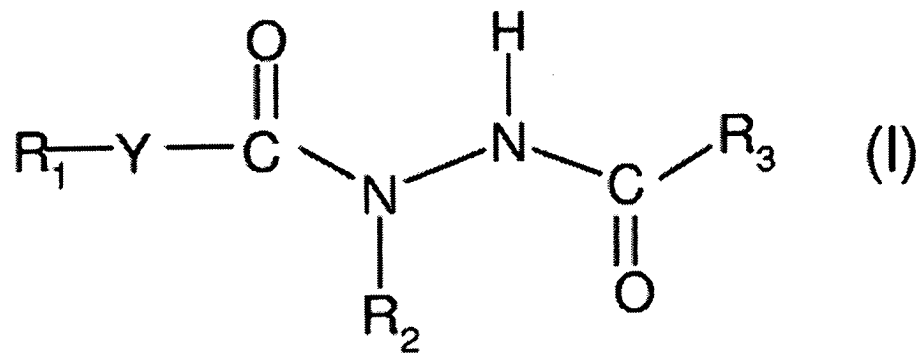
20                   20 - Método para o tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica em um paciente com necessidade do mesmo, **caracterizado pelo fato** de que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1.

25                   21 - Método de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo fato** de que a dita quantidade terapeuticamente efetiva do dito composto varia entre cerca de 10 mg até cerca de 1000 mg por dia.

22 - Composição farmacêutica, **caracterizada pelo fato** de compreender uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

23 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao uso no tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica.

PI0608906-2

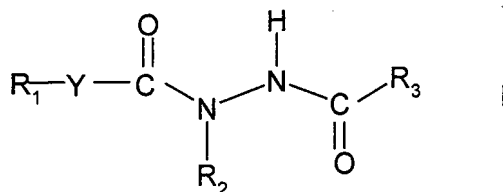


RESUMO

COMPOSTO, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, UTILIZAÇÃO DO  
MESMO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE, DIABETES  
DO TIPO II OU SÍNDROME METABÓLICA E COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O COMPOSTO

5

Proporcionam-se compostos da fórmula I:



10 bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que, em que os substituintes são aqueles expostos no relatório. Estes compostos, e as composições farmacêuticas que os contêm são de utilidade para o tratamento de enfermidades tais como, por exemplo, obesidade, diabetes mellitus do tipo II e síndrome metabólica.

**NOVO QUADRO REIVINDICATÓRIO ALTERADO CONFORME RELATÓRIO  
INTERNACIONAL PRELIMINAR DE PATENTEABILIDADE**



m é 0, 1, 2 ou 3,

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que

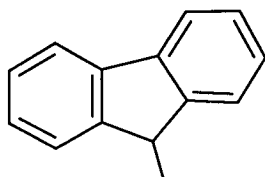
5 Y é CH=CH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, ou -CH(Ar)CH<sub>2</sub>; e n é 1 ou 2.

3 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato** de que Y é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> e n é 2.

4 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato** de que

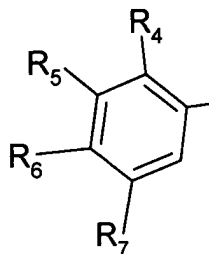
R<sub>1</sub> é aril não-substituído ou aril substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, ha-  
 15 logênio, aril não-substituído, aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila,  
 20 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e - (CH)<sub>2</sub>Ar, -O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituído ou substituído vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;

25 e p é 0, 1, 2, ou 3; ou



R<sub>1</sub> é .

5 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo fato** de que  $R_1$  é



5 em que

$R_4$  é H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila,

aril não-substituído, aril que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, e -(CH)<sub>2</sub>Ar, O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substituídos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  independentemente uns dos outros são H, halogênio, fenil ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila; e p é 0, 1, 2 ou 3,

E os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

20 6 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo fato** de que  $R_4$  é selecionado a partir do grupo que consiste de -O-fenil, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, ou um anel de cicloalquila de 4-10 elementos não-substituídos ou substitu-

idos vinculado ao anel de aril por oxigênio ou metiloxila; e em que p é 1, 2, ou 3.

7 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado**  
5 **pelo fato** de que R<sub>4</sub> é um grupo de a ciclopentiloxila ou ciclobutilmetoxila.

8 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado**  
10 **pelo fato** de que R<sub>4</sub> é fenil que é mono-, di- ou tri-substituído com um grupo selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxila, -CF<sub>3</sub> e -CN.

9 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado**  
15 **pelo fato** de que R<sub>3</sub> é fenil não-substituído ou fenil substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, e -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, e m é 0, 1, 2, ou 3.

10 - Composto da fórmula I de acordo com  
20 qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** **pelo fato** de que R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de 5- ou 6- elementos conectado por um átomo de carbono de anel que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de S, N e O e que é não-  
25 substituído ou substituído com (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila.

11 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e 10, **caracterizado pelo fato** de que R<sub>3</sub> é um anel heteroaromático de

5- ou 6- elementos selecionados a partir do grupo que consiste de tiofeno, furano e piridina.

12 - Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado**  
5 **pelo fato** de que R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>, independentemente um do outro, são fenila.

13 - Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de ser selecionado a partir do grupo que consiste de:

10 ácido N'-isopropil-N'-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2-ciclopentiloxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

15 ácido N'-[3-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2'-cloro-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',5'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

20 ácido N'-[3-(2-butoxi-5-fluoro-fenil)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(5'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

25 ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-acrilóil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,

ácido N'-[3-(2',3'-dimetil-bifenil-2-il)-propionil]-N'-isopropil-hidrazida-benzóico,



ser manufaturado por um processo de acordo com a reivindicação 14.

16 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados pelo fato** de se destinarem ao uso como substâncias terapeuticamente ativas.

17 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizada pelo fato** de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a inibição de aciltransferase de diacilglicerol.

18 - Utilização de acordo com a reivindicação 17, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica.

19 - Método para o tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica em um paciente com necessidade do mesmo, **caracterizado pelo fato** de que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1.

20 - Método de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo fato** de que a dita quantidade terapeuticamente efetiva do dito composto varia entre cerca de 10 mg até cerca de 1000 mg por dia.

21 - Composição farmacêutica, **caracterizada pelo fato** de compreender uma quantidade terapeu-

ticamente efetiva de um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, e um carreador farmacologicamente aceitável.

- 5                    22 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao uso no tratamento de obesidade, diabetes mellitus do tipo II ou síndrome metabólica.