

(51) Classificação Internacional:
C07D 265/36 (2006.01) **C07F 9/6533** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **A61K 31/536** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: 2001.05.11	(73) Titular(es): ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. U.S. ROUTE, Nº 202, P.O. BOX 300 RARITAN, NJ 08869-0602 US
(30) Prioridade(s): 2000.05.12 US 203860 P 2001.05.11 US 854302	
(43) Data de publicação do pedido: 2003.02.05	(72) Inventor(es): THOMAS P. BURRIS US DONALD W. COMBS US PHILIP J. RYBCZYNSKI US
(45) Data e BPI da concessão: 2007.06.27 071/2007	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **4H-BENZO [1,4] OXAZIN-3-ONAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS.**

(57) Resumo:
4H-BENZO [1,4] OXAZIN-3-ONAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS.

RESUMO

"4H-BENZO[1,4]OXAZIN-3-ONAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS"

A invenção é direccionada a 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-onas úteis como agonistas ou antagonistas do receptor activador da proliferação de peroxisomas gama (PPAR γ). São também reveladas as composições farmacêuticas compreendendo os compostos da presente invenção e métodos de tratar patologias, tais como NIDDM e obesidade.

DESCRIÇÃO

"4H-BENZO[1,4]OXAZIN-3-ONAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS"

Referência a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica prioridade do documento U.S. nº de Série 60/203860, apresentada a 12 de Maio de 2000.

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a novas 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onas úteis para o tratamento de Diabetes Mellitus Não Dependente da Insulina (NIDDM) e suas complicações e distúrbios relacionados com metabolismo lipídico e homeostase energética, tal como obesidade. Mais particularmente, os compostos actuam através do receptor activador da proliferação de peroxisomas gama (PPAR γ). Os compostos na série são moduladores do PPAR γ .

Antecedentes da Invenção

A diabetes é uma doença provocada por múltiplos factores e caracterizada por hiperglicemia que pode estar associada com mortalidade aumentada e prematura devido a um risco aumentado de doenças microvasculares e macrovasculares, tais como nefropatia, neuropatia, retinopatia, aterosclerose, síndrome do ovário policístico (PCOS), hipertensão, isquemia, apoplexia e doença cardíaca. A diabetes tipo I (IDDM) resulta da deficiência

genética de insulina, a hormona que regula o metabolismo da glucose. A diabetes tipo II é conhecida com diabetes mellitus não dependente da insulina (NIDDM) e é provocada por uma profunda resistência ao efeito regulador da insulina no metabolismo lipídico e da glucose nos principais tecidos sensíveis à insulina, i. e., tecido muscular, fígado e tecido adiposo. Esta resistência à insulina ou sensibilidade reduzida à insulina resulta em activação insuficiente da insulina ou absorção de glucose, oxidação e armazenamento no músculo e repressão inadequada da lipólise de insulina no tecido adiposo, bem como produção de glucose e secreção no fígado. Muitos diabéticos Tipo II são também obesos e acredita-se que a obesidade provoca e/ou exacerba muitos problemas sociais e de saúde, tais como doença cardíaca coronária, apoplexia, apneia obstrutiva do sono, gota, hiperlipidemia, osteoartrite, fertilidade reduzida e função psicossocial insuficiente.

Uma classe de compostos, tiazolidinadionas (glitazonas), foi sugerida como sendo capaz de melhorar muitos sintomas da NIDDM por ligação à família dos receptores do receptor activador da proliferação de peroxisomas (PPAR). Estes aumentam a sensibilidade à insulina no músculo, fígado e tecido adiposo em vários modelos animais de NIDDM, resultando na correcção dos elevados níveis plasmáticos de glucose, triglicéridos e ácidos gordos livres não esterificados, sem qualquer ocorrência de hipoglicemia. No entanto, ocorreram efeitos indesejados em estudos com animais e/ou humanos, incluindo hipertrofia cardíaca, hemodiluição e toxicidade hepática.

A maioria dos agonistas PPAR γ , actualmente em desenvolvimento, apresenta um anel tiazolidinadiona como a sua estrutura química comum. Os agonistas PPAR γ demonstraram que são

extremamente úteis para o tratamento de NIDDM e outros distúrbios envolvendo resistência à insulina. Recentemente, foram aprovados a troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona para o tratamento de diabetes tipo II. Existem indicações que os derivados de tiazolidinadiona contendo benzimidazole podem ser utilizados para tratar o distúrbio do intestino irritável (IBD), inflamação e cataratas (documento JP 10195057).

O documento JP 09012576 (Yoshitake *et al.*) revela derivados de benzotiazina, indicados como agentes terapêuticos úteis para doença do sistema circulatório e glaucoma.

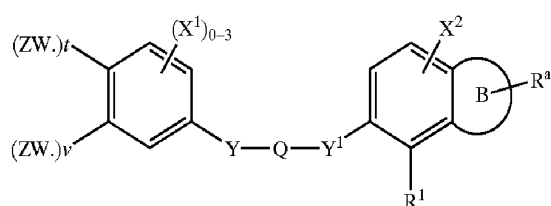
O documento JP 09012575 (Hiroaki *et al.*) revela derivados de benzoxazina e benzotiazina, indicados serem úteis como fármacos profiláticos e/ou fármacos terapêuticos em hiperlipemia, hiperglicemia, obesidade, doenças atribuíveis à insuficiente tolerância ao açúcar, hipertensão, osteoporose, caquexia e complicações de diabetes, tais como retinopatia, nefrose, neuropatia, cataratas, doença das artéria coronárias e arteriosclerose.

O documento WO 99/20614 (Lohray *et al.*) revela ácidos alquilcarboxílicos β -aril- α -oxisubstituídos indicados como compostos antiobesidade e hipocolesterolémicos que apresentam actividade agonista contra PPAR α e/ou PPAR γ e, opcionalmente, inibem a HMG CoA redutase.

O documento WO 97/17333 (Frechette *et al.*) e as Patentes U.S. N° 5696117 e 5854242 de Frechette *et al.* revelam compostos benzoxazina e pirido-oxazina com uma porção de um fenilo fundido ou piridilo fundido, composições farmacêuticas contendo os

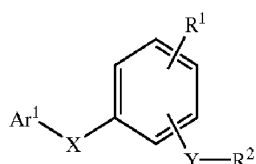
compostos e métodos para a sua produção e sua utilização no tratamento de infecções bacterianas.

A Patente U.S. N° 5859051 de Adams *et al.* revela os seguintes acetilfenóis,



em que os substituintes são como descrito na referência, que são indicados como sendo úteis como compostos antiobesidade e antidiabéticos sem a porção tiazolidinadiona.

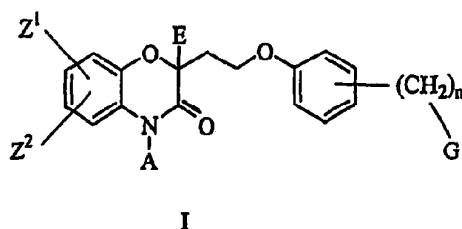
O documento WO 99/38845 (De La Brouse-Elwood *et al.*) revela os seguintes compostos,



em que os substituintes são como descrito na referência, que são indicados como moduladores do receptor PPAR γ e são indicados como úteis no diagnóstico e tratamento de diabetes tipo II (e suas complicações) e distúrbios inflamatórios.

Sumário da Invenção

A presente invenção é direccionada a um composto de Fórmula I,



ou um isómero óptico, diasterómero, racemato ou a sua mistura racémica, éster ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

A é seleccionado de arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀, sendo o referido arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀ opcionalmente substituído com um ou mais membros seleccionados do grupo consistindo de halogéneo, OH, cicloalquiloC₃-C₈, alquiloC₁-C₁₀ substituído com um halogéneo, éter alquilicoC₁-C₁₀, carbonilo, oxima, -C(NNR³R⁴)R¹, -COOR¹, -CONR¹R², -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹ e -NR³C(O)NR¹R², em que

R¹ e R² são seleccionados independentemente de hidrogénio, alquiloC₁-C₁₀, arilo, heterociclilo e alquilarilo, ou R¹ e R² podem ser considerados em conjunto para formar um anel com 5 a 10 membros; e

R³ e R⁴ são seleccionados independente de hidrogénio, alquiloC₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, alquilarilo, -C(O)R¹ ou -C(O)NR¹R²;

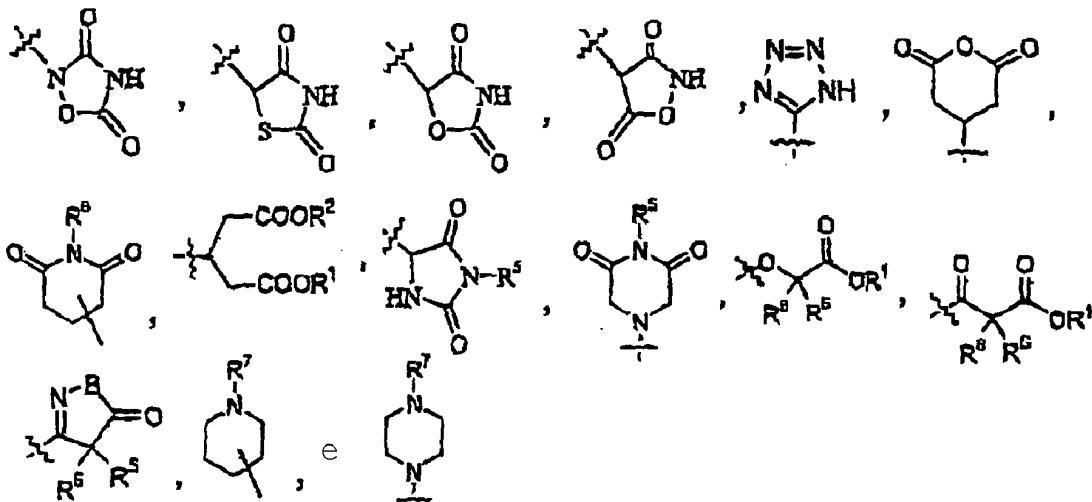
Z¹ é seleccionado de hidrógeno, alquiloC₁-C₆, arilo, heterociclilo, COOR¹, CONR¹R², OH, éter alquílicoC₁-C₆, -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹, -NR³C(O)NR¹R², halogéneo, -C(O)R¹, -C(NR³)R¹, -C(NOR³)R¹ e -C(NNR³R⁴)R¹;

Z² é selecionado de hidrogénio, halogéneo, alquiloC₁-C₆;

Z^1 e Z^2 podem, em conjunto, formar um anel aromático fundido;

n é um número inteiro de 0 a 3;

G é selecionado de $-\text{COOR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{COOR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{S}-\text{R}^8$,



em que

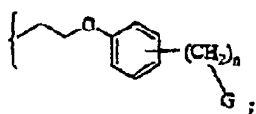
R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^7 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-C(O)R^5$;

R^8 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_1-C_6 e alquilo C_1-C_6 substituído; e

B é oxigénio ou $-NR^5$;

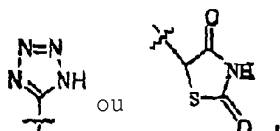
E é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_1-C_6 e uma porção da fórmula



e

X é oxigénio, com a condição de que

quando E é hidrogénio e G é $-COOH$, $-COOCH_3$ ou uma porção de fórmula



A é seleccionado do grupo consistindo de arilo, heterociclilo, alquilo C_1-C_6 substituído e alquilo C_7-C_{10} .

Os compostos da presente invenção são moduladores do PPAR γ úteis para o tratamento de NIDDM e suas complicações e distúrbios relacionados com o metabolismo lipídico e homeostase energética, tal como obesidade.

É ilustrativo da invenção uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e qualquer dos compostos descritos acima. Ilustrando a invenção está uma composição farmacêutica preparada por mistura de qualquer dos compostos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável. Uma ilustração da invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica, compreendendo misturar qualquer dos compostos descritos acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Uma forma de realização da invenção é uma utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, para a preparação de um medicamento para tratar um indivíduo sofrendo de um distúrbio no metabolismo de glucose e no metabolismo lipídico.

Outra forma de realização da invenção é a utilização de uma dose profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula I, para a preparação de um medicamento para inibir o início de uma patologia ou distúrbio no metabolismo de glucose e no metabolismo lipídico.

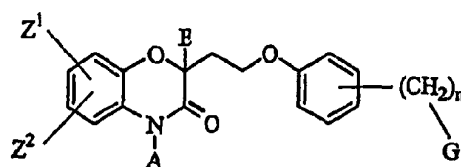
Ilustrando também a invenção está uma utilização de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um isômero óptico, enantiômero, diastêromero, racemato ou a sua mistura recêmica, éster ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para tratar um indivíduo sofrendo

de um distúrbio no metabolismo de glucose e no metabolismo lipídico, em que o referido distúrbio é seleccionado de NIDDM, obesidade, nefropatia, neuropatia, retinopatia, aterosclerose, síndrome do ovário policístico, hipertensão, isquemia, apoplexia, distúrbio do intestino irritável, inflamação e cataratas.

Está também incluída na invenção a utilização de qualquer dos compostos descritos acima para a preparação de um medicamento para tratar uma patologia seleccionada de NIDDM, obesidade, nefropatia, neuropatia, retinopatia, aterosclerose, síndrome do ovário policístico, hipertensão, isquemia, apoplexia, doença cardíaca, distúrbio do intestino irritável, inflamação e cataratas, num indivíduo com tal necessidade.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção proporciona 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onas de Fórmula I,



I

ou isómero óptico, diasterómero, racemato ou sua mistura racémica, éster ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

A é seleccionado de arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀, sendo o referido arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀ opcionalmente substituído com um ou mais membros seleccionados do grupo consistindo de halogéneo, OH, cicloalquiloC₃-C₈, alquílicoC₁-C₁₀ substituído com um halogéneo, éter alquiloC₁-C₁₀, carbonilo, oxima, -C(NNR³R⁴)R¹, -COOR¹, -CONR¹R², -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹ e -NR³C(O)NR¹R², em que

R¹ e R² são seleccionados independentemente de hidrogénio alquiloC₁-C₁₀, arilo, heterociclilo e alquilarilo, ou R¹ e R² podem ser considerados em conjunto para formar um anel com 5 a 10 membros; e

R³ e R⁴ são seleccionados independentemente de hidrogénio, alquiloC₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, alquilarilo, -C(O)R¹ ou -C(O)NR¹R²;

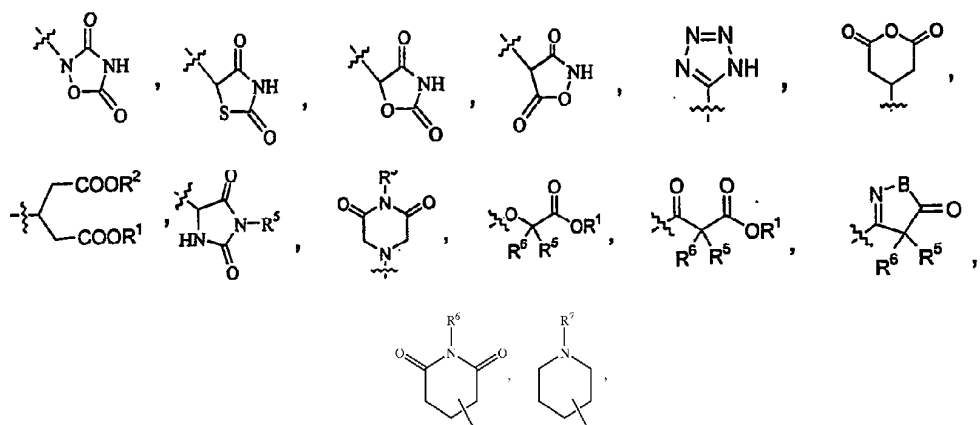
Z¹ é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁-C₆, arilo, heterociclilo, COOR¹, CONR¹R², OH, éter alquílicoC₁-C₆, -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹, -NR³C(O)NR¹R², halogéneo, -C(O)R¹, -C(NR³)R¹, -C(NOR³)R¹ e -C(NNR³R⁴)R¹;

Z² é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquiloC₁-C₆;

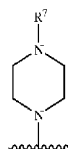
Z¹ e Z² podem, em conjunto, formar um anel aromático fundido;

n é um número inteiro de 0 a 3;

G é seleccionado de $-\text{COOR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{COOR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{S}-\text{R}^8$,



e



em que

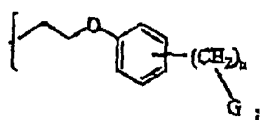
R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^7 é hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$;

R^8 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído; e

B é oxigénio ou $-\text{NR}^5$;

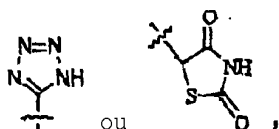
E é seleccionado de hidrogénio, alquiloC₁-C₆ e uma porção da fórmula



e

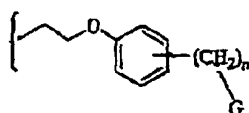
X é oxigénio, com a condição de

quando E é hidrogénio e G é -COOH, -COOCH₃ ou uma porção de fórmula



A é seleccionado do grupo consistindo de arilo, heterociclilo, alquiloC₁-C₆ substituído e alquiloC₇-C₁₀.

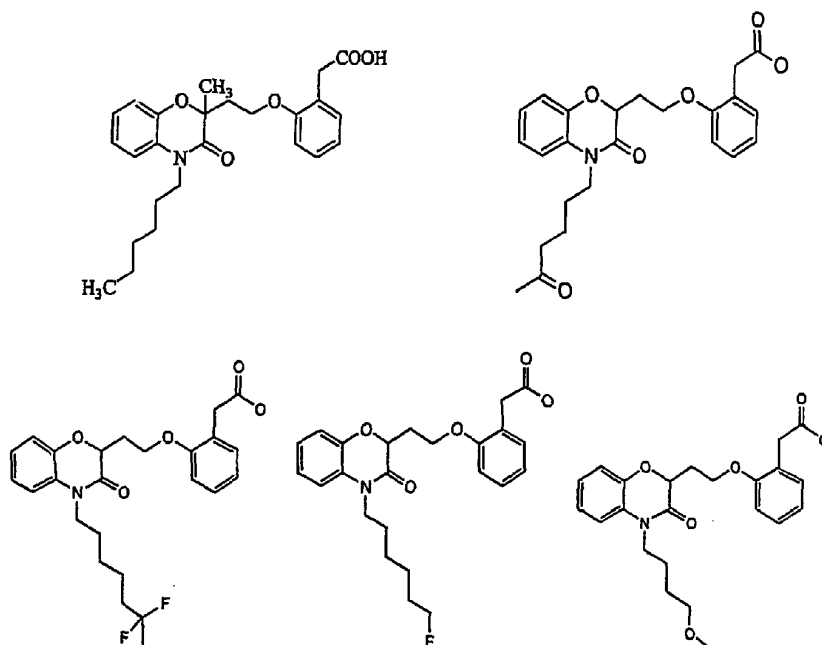
Os compostos de Fórmula I em que E é alquiloC₁-C₆ ou uma porção de fórmula



são formas de realização preferidas desta invenção.

Os compostos de Fórmula I, em que A é alquiloC₁-C₆ substituído e G é COOH ou COOCH₃, são também formas de realização preferidas da presente invenção.

Os seguintes compostos são ainda formas de realização preferidas da presente invenção:



Excepto se indicado em contrário, "alquilo" e "alcoxilo", como aqui utilizados, quer utilizado isolado ou como parte de um grupo substituinte, incluem cadeias lineares e ramificadas com 1 a 10 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta gama, opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentes, incluindo mas não limitado a H, halogéneo (F, Cl, Br, I), alquilo_{C₁-C₁₀}, OH, amino, alcoxilo, alquiltio, arilo arilo substituído, heterociclilo, heterociclilo substituído, COOR¹ e CONR¹R², em que R¹ e R² são como descrito acima. Por exemplo, radicais alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo e semelhantes. Os radicais alcoxilo são éteres de oxigénio formados a partir dos grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada anteriormente descritos.

Os grupos cicloalquilo contêm 3 a 8 carbonos no anel e, de um modo preferido, 5 a 7 carbonos no anel. De um modo semelhante, alcenilo e alquinilo incluem alcenos e alcinos de cadeia linear e ramificada com 1 a 10 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta gama.

O termo "Ar" representa arilo. Excepto quando indicado em contrário, "arilo" empregue isolado ou em combinação com outros termos (e. g., ariloxilo, ariltioxilo, arilalquilo), é um radical aromático que pode ser um anel simples ou múltiplos anéis que estão fundidos em conjunto ou ligados covalentemente. Os grupos arilo ilustrativos podem ser fenilo ou naftilo, opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentes, tais como H, halogéneo; alquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈, COOR¹, CONR¹R², OH, éter de alquiloC₁-C₁₀, éter de arilo ou heterociclilo, OC(O)R¹, OC(O)OR¹, OC(O)NR¹R², NR¹R², NR³C(O)R¹, NR³C(O)OR¹ e NR³C(O)NR¹R², em que R¹ e R² são como descrito acima. Quando Z¹ e Z², como descritos acima, formam em conjunto um anel arilo fundido, o anel aromático está fundido à porção fenilo da benzoxazina na Fórmula I.

"Heterociclilo" ou "heterociclo" é um sistema de anel simples ou anéis fundidos com 3 a 8 membros saturados, parcialmente saturados ou insaturados que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos seleccionados de N, O e S. O grupo heterociclilo pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na criação de uma estrutura estável. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não estão limitados a piridina, pirimidina, oxazolina, pirrole, imidazole, morfolina, furano, indole, benzofurano, pirazole, pirrolidina, piperidina e benzimidazole. O "heterociclilo" ou "heterociclo" pode ser substituído com um ou mais grupos independentes,

incluindo mas não limitados a, H, halogéneo, oxo, OH, alquiloC₁-C₁₀, amino e alcóxido.

Pretende-se que a definição de qualquer substituinte ou variável num local em particular numa molécula, seja independente das suas definições em qualquer outro lugar nessa molécula. Entende-se que os substituintes e padrões de substituição dos compostos desta invenção podem ser seleccionados por um especialista na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser rapidamente sintetizados por técnicas conhecidas na matéria, bem como os métodos aqui estabelecidos.

Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende englobar um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directamente ou indirectamente, das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

O termo "indivíduo", como aqui utilizado, refere-se a um animal, de um modo preferido, um mamífero, de um modo muito preferido, um humano que foi o objecto de tratamento, observação ou experiência.

São conhecidos na técnica métodos para determinar as doses terapêuticamente e profilaticamente eficazes para a presente composição farmacêutica. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", como aqui utilizado, significa que a quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou médica num sistema tecidual, animal ou humano, que está a ser analisado por um investigador, veterinário, médico ou

outro clínico que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

O termo "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que inibe, o início de um distúrbio a ser analisado por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico num indivíduo, sendo o atraso desse distúrbio mediado pela actividade de modulação do PPAR γ .

Dependendo do ambiente biológico (e. g., tipo de célula, condição patológica do hospedeiro, etc.), estes compostos podem activar ou bloquear as acções do PPAR γ . A utilidade dos compostos para tratar distúrbios no metabolismo de glucose e lipídico pode ser determinada de acordo com os processos aqui descritos. A presente invenção proporciona, deste modo, uma utilização de qualquer dos compostos, como aqui definido, numa quantidade eficaz para tratar tais distúrbios, para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios no metabolismo da glucose e lipídico num indivíduo com tal necessidade. O composto pode ser administrado, a um doente, por qualquer via convencional de administração, incluindo, mas não limitada a, intravenosa, oral, subcutânea, intramuscular, indradérmica e parentérica.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos desta invenção em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,1 mg e 1000 mg, de um modo preferido, cerca de 100 a 500 mg do composto e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração seleccionado. Os veículos incluem excipientes

farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a, ligandos, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, corantes e revestimentos. As composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas (cada uma incluindo formulações de libertação imediata, libertação programada e libertação prolongada), grânulos e pós, e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. As formas úteis para administração parentérica incluem soluções estéreis, emulsões e suspensões.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, um ou mais compostos de Fórmula I ou seu sal da invenção, como o ingrediente activo, são intimamente misturados com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas farmacêuticas de composição convencionais, cujo veículo pode assumir várias formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, e. g., oral ou parentérica, tal como intramuscular. Na preparação de composições na forma de dosagem oral, pode ser empregue qualquer um dos meios farmacêuticos convencionais. Assim, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, os veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, agentes corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas, tais como, por exemplo, pós, cápsulas, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina e comprimidos, os veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligandos, agentes de desintegração e semelhantes. Devido à facilidade na sua administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, na

qual são, obviamente, empregues veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entericamente através de técnicas convencionais. Para parentéricos, o veículo irá, normalmente, compreender água estéril, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, com objectivos tais como auxiliar na solubilidade ou para conservação. Também podem ser preparadas suspensões injectáveis, nas quais podem ser empregues veículos líquidos, agentes de suspensão e semelhantes. As composições farmacêuticas irão aqui conter, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, colher cheia de chá e semelhantes, uma quantidade do ingrediente activo necessária para distribuir uma dose eficaz, como descrito acima. As composições farmacêuticas aqui irão conter, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá cheia e semelhantes, desde cerca de 0,01 mg a 30 mg/kg de peso corporal por dia. De um modo preferido, a gama é de cerca de 0,03 a cerca de 15 mg/kg de peso corporal por dia, de um modo muito preferido, desde cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 2 vezes por dia. No entanto, as dosagens podem ser variadas dependendo da necessidade dos doentes, a gravidade da patologia a ser tratada e o composto a ser empregue. Pode ser empregue a utilização da administração diária ou dosagem pós-periódica.

De um modo preferido, estas composições estão em formas de dosagem unitária, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, aerossol doseado ou vaporizadores líquidos, gotas, ampolas, dispositivos auto-injectores ou supositórios; para administração oral, parentérica, intranasal, sublingual ou rectal, ou para

administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, as composições podem ser apresentadas numa forma adequada para administração semanal ou mensal; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal decanoato, pode ser adaptado para proporcionar uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas, tal como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, e. g. ingredientes de preparação de comprimidos convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas e outros diluentes farmacêuticos, e. g. água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto da presente invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Quando estas composições de pré-formulação são referidas como homogéneas, isso significa que o ingrediente activo está igualmente disperso por toda a composição de modo a que a composição possa ser rapidamente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é, depois, subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima, contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou de outro modo preparados, para proporcionar uma dosagem interior e um componente de dosagem exterior, proporcionando a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender uma dosagem interior e um componente de dosagem exterior, estando este último na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interior passe intacto no duodeno ou seja retardado

na sua libertação. Podem ser utilizados vários materiais para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluem vários ácidos poliméricos com materiais, tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas incluem, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina. As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados também podem incluir gomas naturais e sintéticas, por exemplo, tragacanto, acácia, metilcelulose e semelhantes. Para administração parentérica, são desejadas suspensões e soluções estéreis. Quando é desejada a administração intravenosa são empregues preparações isotônicas que contêm, geralmente, conservantes adequados.

De um modo vantajoso, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dose única diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diárias. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma intranasal via utilização tópica de veículos intranasais adequados ou via emplastos de pele transdérmicos, bem conhecidos pelos especialistas na técnica. Para serem administrados na forma de um sistema de distribuição transdérmico, a administração da

dosagem irá, certamente, ser contínua em vez de descontínua, ao longo de todo o regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente do fármaco activo pode ser combinado com um veículo inerte oral, farmacologicamente aceitável, não tóxico, tal como etanol, glicerol, água e semelhantes. Além disso, quando desejado ou necessário, também podem ser incorporados na mistura ligandos adequados, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes corantes. Os ligandos adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glucose ou beta-glucose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes. Os desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonite, goma de xantano e semelhantes.

A dosagem diária dos produtos pode variar ao longo de uma vasta gama de 1 a 1000 mg por humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são proporcionadas, de um modo preferido, na forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 e 500 miligramas do ingrediente activo para o ajuste sintomático da dosagem, para o doente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é normalmente fornecida a um nível de dosagem desde cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg de peso corporal por dia. Particularmente, a gama é de cerca de 0,03 a cerca de 15 mg/kg de peso corporal por dia e, mais particularmente, de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 2 vezes por dia.

As dosagens óptimas a serem administradas podem ser facilmente determinadas pelos especialistas na técnica e irão variar com o composto em particular utilizado, o modo de administração, a força da preparação, o modo de administração e o avanço da patologia da doença. Além disso, os factores associados com o doente em particular a ser tratado, incluindo a idade, peso, dieta do doente e tempo de administração irão resultar na necessidade de ajustar as dosagens.

O composto da presente invenção também pode ser administrado na forma de sistemas de distribuição em lipossomas, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas pode ser formados a partir de vários lípidos, incluindo mas não limitados a lípidos anfipáticos, tais como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceróis, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositóis, diaciltrimetilamóniopropenos, diacildimetilamóniopropenos e estearilamina, lípidos neutros, tais como triglicéridos e suas combinações. Podem conter colesterol ou pode ser livres de colesterol.

Da Fórmula I é evidente que alguns dos compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos na sua estrutura. Pretende-se que a presente invenção inclua, dentro do seu âmbito, as formas isoméricas estereoquimicamente puras dos compostos, bem como os seus racematos. As formas isoméricas estereoquimicamente puras podem ser obtidas pela aplicação de princípios conhecidos na técnica. Os diastereoisómeros podem ser separados por métodos de separação físicos, tais como cristalização fraccionada e técnicas

cromatográficas e os enantiómeros podem ser separados um do outro por cristalização selectiva dos sais diasteroméricos com ácidos ou bases opticamente activos ou por cromatografia quiral. Os estereoisómeros puros podem também ser preparados sinteticamente, a partir dos materiais de partida estereoquimicamente puros apropriados ou utilizando reacções estereosselectivas.

Alguns dos compostos da presente invenção podem apresentar isómeros trans e cis. Além disso, quando os processos para a preparação dos compostos, de acordo com a invenção, proporcionam misturas de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais, tais como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados como um estereoisómero simples ou na forma racémica, como uma mistura de alguns estereoisómeros possíveis. As formas não racémicas podem ser obtidas por síntese ou resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus enantiómeros componentes através de técnicas convencionais, tais como a formação de pares diasteroméricos por formação do sal. Os compostos podem também ser resolvidos por ligação covalente a um auxiliar quiral, seguido por separação cromatográfica e/ou separação cristalográfica, e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando cromatografia quiral. O âmbito da presente invenção pretende englobar todos estes isómeros ou estereoisómeros *per se*, bem como misturas de isómeros cis e trans, como também misturas de diasterómeros e misturas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos).

Durante qualquer dos processos para a separação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos reactivos ou sensíveis em qualquer das

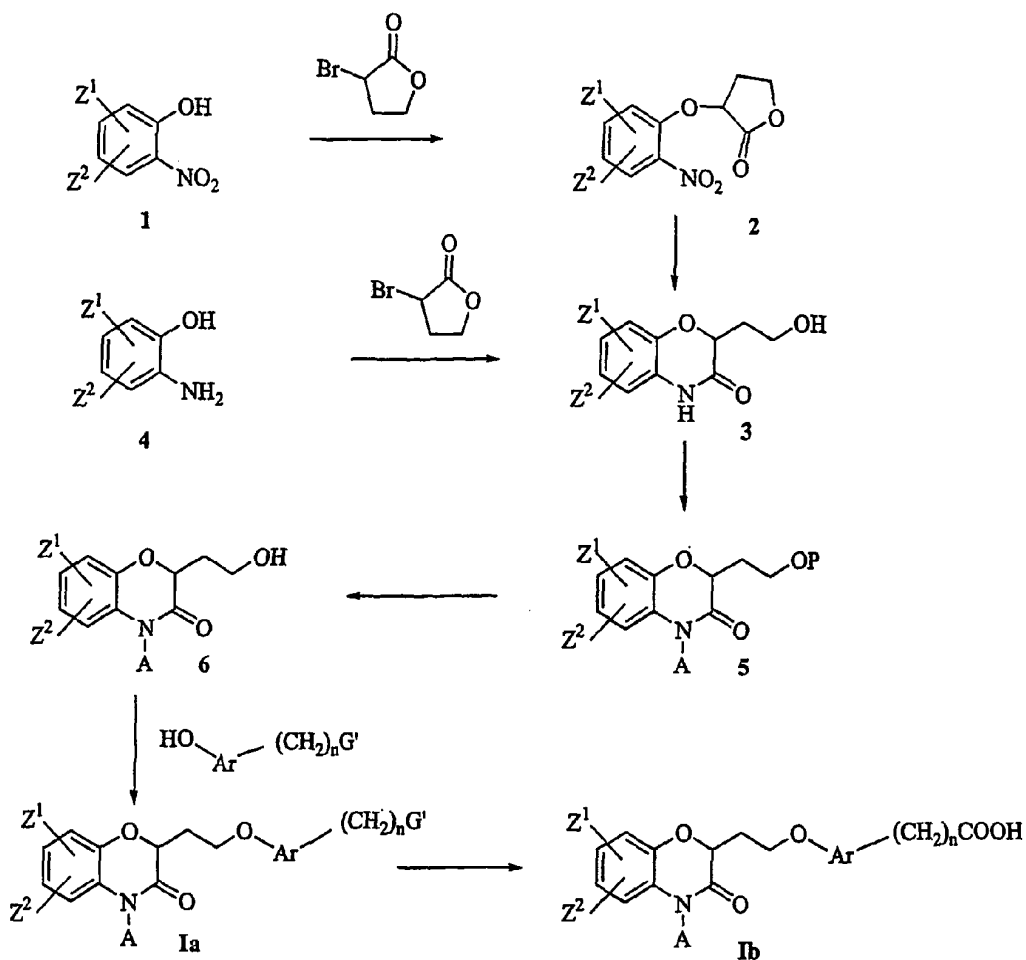
moléculas envolvidas. Isto pode ser efectuado através de grupos de protecção convencionais, tais como os descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, John Wiley & Sons, 1999. Os grupos de protecção podem ser removidos, numa fase posterior conveniente, utilizando métodos conhecidos na técnica.

Esta invenção será melhor compreendida por referência aos esquemas e exemplos que se seguem, mas para os especialistas na técnica será muito evidente que estes são apenas ilustrativos da invenção, como descrito com maior detalhe nas reivindicações que seguem depois disso.

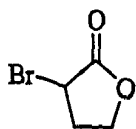
As Pat. U.S. Nº 5696117 e 5854242, ambas por Frechette *et al.*, e o documento WO 97/17333 (Frechette *et al.*) descrevem a síntese de compostos de Fórmula I, em que E é hidrogénio, são aqui todos incorporados por referência.

Os compostos de Fórmula I podem ser sintetizados como indicado nos seguintes esquemas e equações.

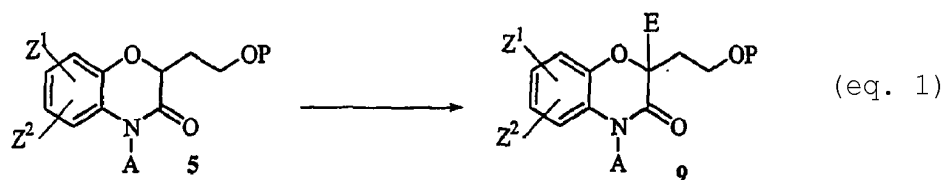
Esquema 1



De acordo com o Esquema 1, em que Ar, Z^1 , Z^2 , A, G e n são como aqui descrito acima, as 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onas podem ser preparadas por conversão do fenol de Fórmula **1**, um composto conhecido ou um composto que pode ser preparado por métodos conhecidos na técnica, para o éter de Fórmula **2** e redução para produzir os compostos correspondentes de Fórmula **3**. Alternativamente, os compostos de Fórmula **3** podem ser obtidos ao fazer reagir

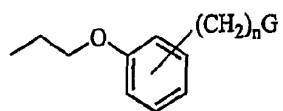


com o aminofenol de Fórmula **4**, um composto conhecido ou um composto que pode ser preparado por métodos conhecidos na técnica. A protecção sequencial do álcool primário e substituição da amida produz os compostos correspondentes de Fórmula **5**. A desprotecção do álcool proporciona os compostos correspondentes de Fórmula **6** que podem ser depois convertidos no éter de alquilarilo de Fórmula **Ia** por adição de HO-Ar-(CH₂)_nG' (G' é G como descrito acima que não -COOH), que estão disponíveis comercialmente e/ou podem ser facilmente preparados por métodos conhecidos na técnica. Assim, a desprotecção do éster no ácido proporciona o produto desejado de Fórmula **Ib**. As condições para os passos anteriores são descritas em maior detalhe nas Pat. U.S. N° 5696117 e 5854242, ambas de Frechette *et al.*, e no documento WO 97/17333 (Frechette *et al.*).

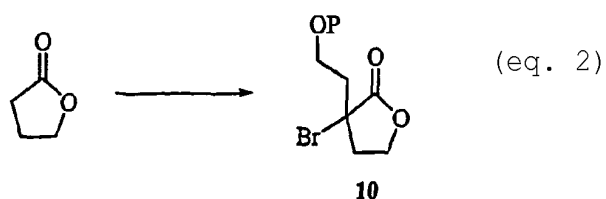


Para preparar os compostos de Fórmula I, em que E é alquiloC₁-C₆, os compostos de Fórmula 5 podem ser expostos a uma base, tal como NaH, LDA ou butil-lítio, seguido pelo halogeneto C₁-C₆ (Cl, Br ou I) para produzir os compostos correspondentes de **9**, como apresentado na Equação 1, em que P representa um grupo de protecção adequado. Os compostos de **9** podem ser elaborados para os produtos finais como apresentado no Esquema 1. Este procedimento também se aplica aos compostos de Fórmula I, em que X é H.

Quando E é

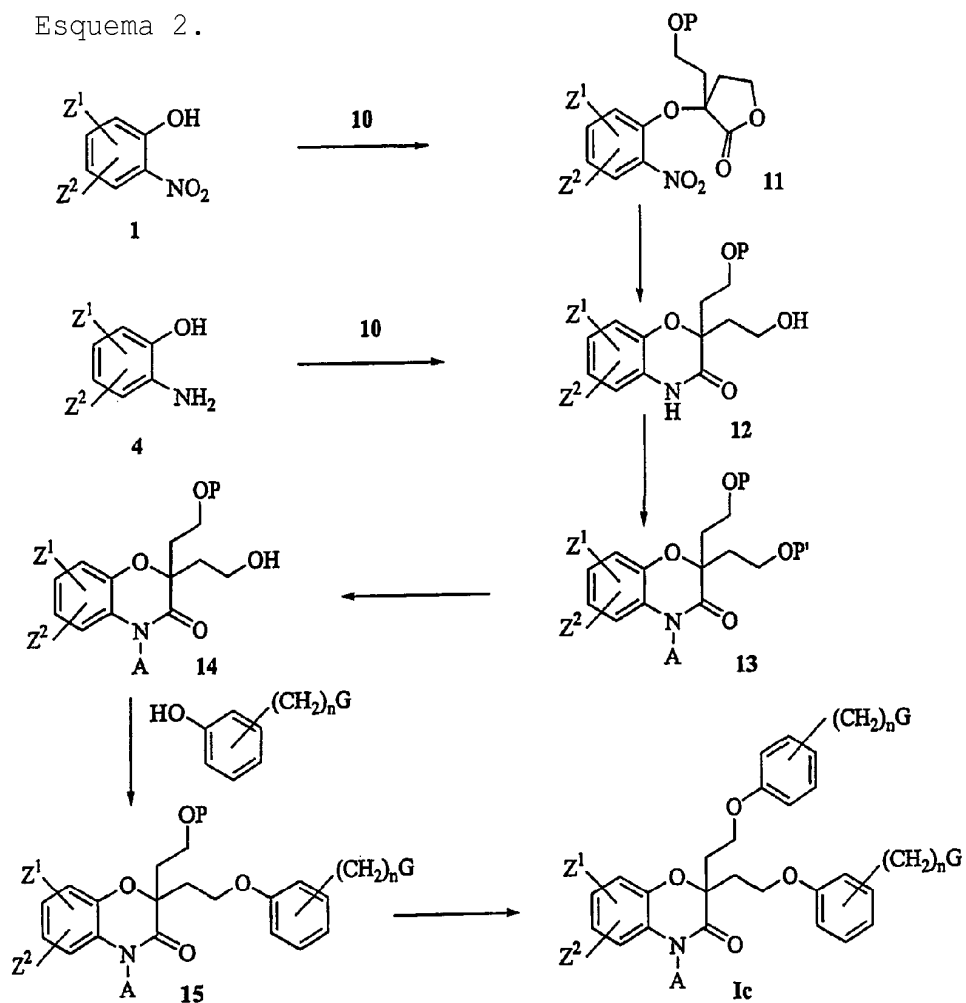


os compostos de Fórmula I podem ser obtidos, como apresentado na Equação 2 e Esquema 2, em que P e P' são grupos de protecção apropriados e Z¹, Z², A, G e n são como aqui descrito acima, por substituição de α-bromo-γ-butirolactona, no Esquema 1, por um reagente, tal como **10**.



Como representado pela eq. 2, o tratamento de γ-butirolactona com uma base, tal como diisopropilamida de lítio e um electrófilo, tal como brometo de 2-(terc-butildimetilsiloxi)etilo, depois uma base, tal como diisopropilamida de lítio e um agente de bromação, tal como tetrabrometo de carbono, irão produzir o reagente **10**.

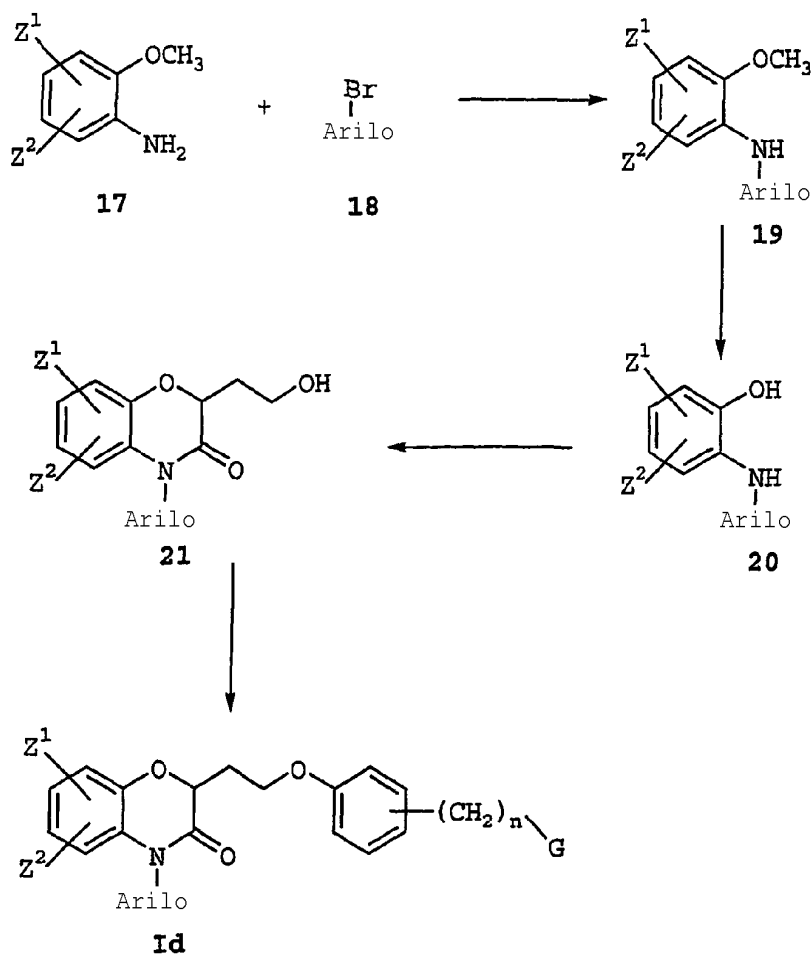
Esquema 2.



De acordo com o Esquema 2, as 4H-benzo[1,4]oxanin-3-onas podem ser preparadas por conversão do fenol **1** no éter **11** na presença do reagente **10**, como descrito em Frechette *et al.* A conversão pode ser efectuada com um reagente básico, tal como um carbonato de metal alcalino ou um hidróxido de metal alcalino, num solvente polar não prótico, tal como DMF (N,N-dimetilformamida) ou THF, com ou sem aquecimento. O éter de alquilarilo resultante pode ser reduzido para produzir **12** com um reagente, tal como hidrogénio gasoso ou formato de amónio e um catalisador, tais como paládio ou platina, num solvente apropriado, tais como metanol, etanol ou acetato de etilo, num

temperatura apropriada, de um modo preferido, entre a temperatura ambiente e 50 °C. Alternativamente, os compostos de Fórmula **12** podem ser obtidos a partir do aminofenol **4**, por tratamento de **4** com uma base, tais como um hidreto de metal alcalino, num solvente polar não prótico, tal como DMF ou THF, e o reagente **10**, com ou sem aquecimento. O álcool primário pode ser protegido com um reagente, tais como cloreto de *terc*-butildimetilsililo e imidazole num solvente polar não prótico, tais como DMF ou THF, com ou sem aquecimento. A substituição da amida por desprotonação com uma base, tais como hidreto de metal alcalino, num solvente polar não prótico, tal como DMF ou THF, e a adição de um halogeneto de alquilo pode produzir os compostos correspondentes de Fórmula **13**. A desprotecção selectiva do álcool pode proporcionar compostos de Fórmula **14**. A escolha dos métodos de protecção irá variar com a escolha dos grupos de desprotecção, utilizando métodos, tais como os descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, John Wiley & Sons, 1999. O éter de alquilarilo **15** pode ser obtido por uma reacção, tal como a reacção de Mitsunobu, como descrito por Frechette *et al.* A desprotecção do álcool e formação do segundo éter de alquilarilo por uma reacção, tal como a reacção de Mitsunobu pode produzir compostos de Fórmula **Ic**. Estes procedimentos também se aplicam aos compostos de Fórmula **I**, em que X é H.

Esquema 3



De acordo com o Esquema 3, as 4H-benzo[1,4]oxanin-3-onas podem ser preparadas por conversão de compostos de Fórmula 17 (conhecidos ou preparados) em compostos da Fórmula 19 por métodos na literatura. Por exemplo, o método de Buchwald (J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215) utiliza um catalisador de paládio e compostos da Fórmula 18. A clivagem do éter de metilo pode ser efectuada de vários modos, tal como descrito em T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, John Wiley & Sons, 1999. A escolha dos métodos de desprotecção também pode ser encontrada em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*,

Terceira Edição, John Wiley & Sons, 1999. Os compostos resultantes da Fórmula 20 podem ser utilizados para a síntese do produto final **22** desejado com o método da Patente. U.S. Nº. 5696117 e 5854242, ambas de Frechette *et al.*, e documento WO 97/17333 (Frechette *et al.*) apresentado no Esquema 1. Assim, os compostos da Fórmula **20** podem ser tratados com uma base, tal como um hidreto de metal alcalino, num solvente polar não prótico, tal como DMF ou THF, e 2-bromobutirolactona, com ou sem aquecimento, para proporcionar os compostos de Fórmula 21. Os compostos de Fórmula **Id** podem ser obtidos por uma reacção, tal como a reacção de Mitsunobu. Estes processos também se aplicam aos compostos de Fórmula **I**, em que X é H.

Os seguintes exemplos pretendem ilustrar a invenção mas sem a limitar.

Exemplo 1

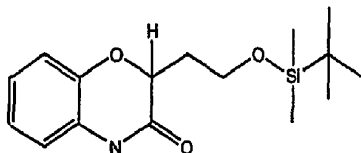
Intermediário 1: Di-hidro-3-(2-nitrofenoxi)-2-(3H)-furanona

Uma mistura de 2-nitrofenol (20 g, 0,14 mol) e K₂CO₃ (25,2 g, 0,18 mol) em 280 mL de DMF foi arrefecida para 0 °C. Foi adicionada, gota a gota, 2-bromobutirolactona, a reacção foi agitada durante 45 min a 0 °C, depois agitada à temperatura ambiente durante 3 horas (h). A mistura foi vertida em 2 L de água contendo aprox. 200 g de sal e a solução foi lavada com 6 X 100 mL de éter dietílico/acetato de etilo 1:1. Os orgânicos combinados foram lavados com 2 X 100 mL de K₂CO₃ aquoso saturado, 5 X 100 mL de água e 100 mL de solução salina saturada, secos (Na₂SO₄) e filtrados. O solvente foi removido *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco sujo

(21,88 g, 0,1 mol). ^1H (CDCl_3): 7,84 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,57 (t, 1H, $J = 7,5$), 7,49 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,16 (t, 1H, $J = 7,5$), 5,03 (t, 1H, $J = 7,4$), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H).

Exemplo 2

Intermediário 2: 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-

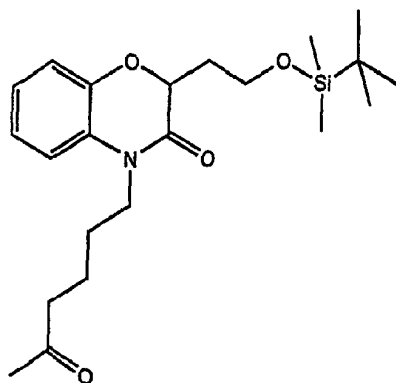


O intermediário 1 (21,88 g, 0,1 mol) foi suspenso em 200 mL de etanol e 200 mL de EtOAc (acetato de etilo), depois, agitado de um dia para o outro com 10% de Pd/C e H_2 (45 psi) à temperatura ambiente. A solução foi filtrada através de Celite e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em 200 de DMF anidro, foi adicionado imidazole (14,1 g, 0,21 mol) e a solução foi arrefecida para 0 °C. Foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsililo (31,2 g, 0,21 mol) como um sólido e a reação foi agitada de um dia para o outro, sobre N_2 , à medida que o banho aqueceu. A reação foi vertida em 1,4 L de água contendo aprox. 200 g de sal e foi lavada com 4 X 150 mL de éter dietílico/EtOAc 4:1. Os orgânicos combinados foram lavados com 6 X 100 mL de água e 100 mL de solução salina saturada. Os orgânicos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi isolado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etilo. Obter o Intermediário 2 como um sólido volátil (7,0 g, 0,022 mol).

^1H (CDCl_3): 6,89 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Exemplo 3

Intermediário 3 (Método A): 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-4-(5-oxo-hexil)-

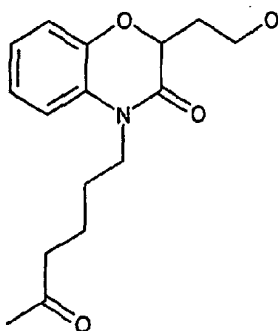


Uma solução de Intermediário 2 (12,8 g, 0,04 mol) em 400 mL de DMF anidro, sobre N_2 , foi arrefecida para 0 °C. Foi adicionado hidreto de sódio (dispersão em óleo a 75%, 1,47 g, 0,046 mol) em duas porções de 0,73 g com intervalos de cinco minutos entre adições. A solução foi agitada durante mais 40 min a 0 °C. Foi adicionado, gota a gota, 6-cloro-2-hexanona (5,6 g, 0,04 mol) em 20 mL de DMF, o banho de gelo foi substituído por um banho de óleo e a solução foi agitada a 65 °C durante 17 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em 1,5 L de água contendo aprox. 200 g de sal. A mistura aquosa foi lavada com 4 X 125 mL de éter dietílico/acetato de etilo 1:1. Os orgânicos combinados foram lavados com 6 X 125 mL de água e 125 mL de solução salina saturada. Os orgânicos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi

isolado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etilo. O intermediário 3 foi obtido como um óleo incolor (13,5 g, 0,034 mol). ^1H (CDCl_3): 6,92 (m, 4H), 4,63 (dd, 1H, $J = 9,9, 3,7$), 3,85-3,69 (m, 4H), 2,41 (br t, 2H), 2,17 (m e s, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Exemplo 4

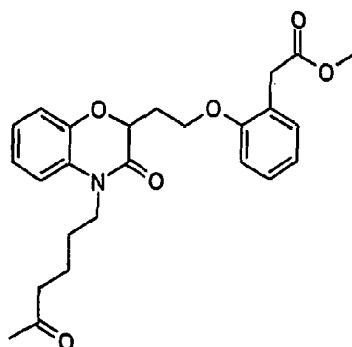
Intermediário 4 (Método B): 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona, 2-(2-hidroxietil)-4-(5-oxo-hexil)-



O intermediário 3 foi dissolvido em 40 mL de metanol e 4 mL de água. Foi adicionado ácido metanossulfônico (0,5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto foi isolado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etilo. O intermediário 4 foi obtido como um óleo incolor (7,73 g, 0,027 mol). ^1H (CDCl_3): 6,77 (m, 4H), 4,51 (dd, 1H, $J = 8,9, 4,5$), 3,70 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,29 (br t, 2H), 1,91 (m e s, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,42 (m, 4H).

Exemplo 5

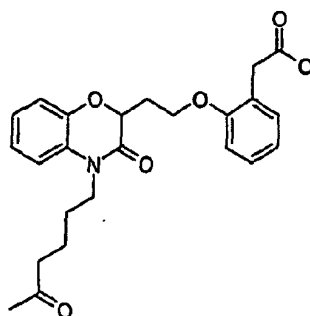
Composto 77 da Tabela 1 (Método C): Ácido benzenoacético, 2-[2-[3,4-di-hidro-3-oxo-4-(5-oxo-hexil)-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-, éster metílico



Uma solução de Intermediário 4 (8,75 g, 0,029 mol), 2-hidroxifenil)acetato de metilo (7,48 g, 0,045 mol) e tributílfosfina (11,2 mL, 0,045 mol) em 500 mL de benzeno anidro, sob N₂, foi arrefecida para 4 °C. Foi adicionado numa porção 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (11,34 g, 0,045 mol) e a solução foi agitada com um agitador de cabeça, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A fase orgânica foi lavada com 4 X 50 mL de NaOH 2 N, 50 mL de água e 50 mL de solução salina saturada. Os orgânicos foram secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etilo. O composto 77 foi obtido como um óleo incolor (8,58 g, 0,02 mol). ¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, J = 9,5, 4,0), 4,19 (m, 2H), 3,93 (br t, 2H), 3,61 e 3,60 (dois singuletos, 5H), 2,51 (m, 3H), 2,13 (m e s, 4H), 1,66 (m, 4H).

Exemplo 6

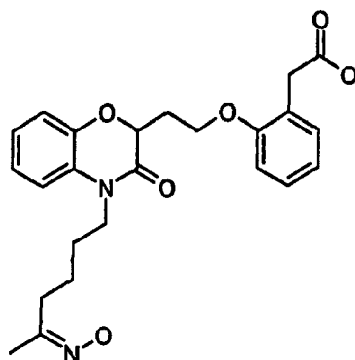
Composto 78 da Tabela 1 (Método D): Ácido benzenoacético, 2-[2-[3,4-di-hidro-3-oxo-4-(5-oxo-hexil)-2H-1,4-benzoxazia-2-il]etoxi]-



Uma solução de Composto 77 (0,5 g, 1,13 mol) em 10 mL de THF foi arrefecida para 0 °C. Foi adicionado, numa porção, LiOH (0,143 g, 3,4 mmol) em 5 mL de água. A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, aberta ao ar. A solução foi diluída com 25 mL de água e 4 mL de HCl 1 N. Extracto com diclorometano. Os orgânicos combinados foram lavados com uma combinação de água/solução salina, secos (Na₂SO₄) e filtrados. O Composto 78 foi obtido como um óleo incolor (0,41 g, 0,96 mmol). ¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,83 (dd, 1H, *J* = 9,0, 3,6), 4,20 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (d, 1H, *J* = 16,0), 3,59 (d, 1H, *J* = 16,0), 2,50 (m, 3H), 2,13 (m e s, 4H), 1,65 (m, 4H).

Exemplo 7

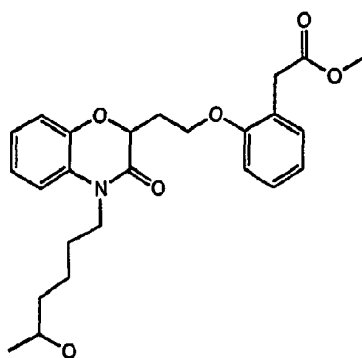
Composto 79 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-[3,4-di-hidro-4-[(5Z)-5-(hidroimino)-hexil]-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



O Composto 78 (4,72 g, 0,011 mol) foi dissolvido em 200 mL de etanol e lutidina (2,6 mL, 0,022 mol). Foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (3,8 g, 0,055 mol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido, o resíduo foi recolhido em acetato de etilo e água, depois, novamente lavado com HCl 0,1 N e água. Os orgânicos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e o solvente foi removido. O Composto 79 foi obtido como um sólido branco. ^1H (CDCl_3): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,87 (dd, 1H, $J = 9,5, 3,6$), 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,65 (d, 1H, $J = 15,3$), 3,59 (d, 1H, $J = 15,3$), 2,50 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 3H), 1,9 (s, principal isómero, aprox. 3H) e 1,82 (s, isómero menor) 1,7-1,4 (m, 4H).

Exemplo 8

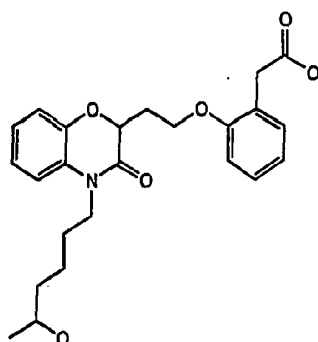
Composto 81 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-[3,4-di-hidro-4-(5-hidroxi-hexil)-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-, éster metílico



Uma massa espessa do Composto 78 (0,2 g, 0,00046 mol) em 10 mL de etanol foi tratada com boro-hidreto de sódio (0,012 mg, 0,00031 mol), depois agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A reacção foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os orgânicos foram secos (Na_2SO_4), filtrados e o solvente foi evaporado. O Composto 81 foi obtido como um óleo incolor (0,052 g, 0,00012 mol). ^1H (CDCl_3): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,4, 3,9$), 4,23 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,5$), 3,80 (m, 1H), 3,61 e 3,60 (dois singletos, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,0$).

Exemplo 9

Composto 82 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-[3,4-di-hidro-4-(5-hidroxi-hexil)-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



Preparado a partir do Composto 81 (0,052 g, 0,00012 mol) de um modo análogo ao Método D. O Composto 82 foi obtido como um óleo incolor (0,040 g, 0,0001 mol). ^1H (CDCl_3): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,87 (br d, 1H), 4,4-3,8 (m, 6H), 3,59 (s, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (m, 3H).

Exemplo 10

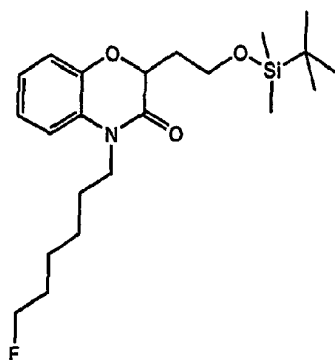
Intermediário 5: 1-Bromo-6-fluoro-hexano

Foi arrefecido trifluoreto de (dietilamino)enxofre (4,0 mL, 0,031 mol) para 0 °C e foi adicionado, gota a gota, 6-bromo-hexan-1-ol (2,0 mL, 0,015 mol). A mistura foi aquecida para 35 °C durante 4 h, depois, cuidadosamente vertida em água gelada. A fase aquosa foi lavada com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e solvente foi removido *in*

vacuo. O 1-bromo-6-fluoro-hexano foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/cloreto de metileno (2,1 g, 0,012 mol). ^1H (CDCl_3): 4,45 (dt, 2H, $J = 47,3, 6,0$), 3,42 (t, 2H, $J = 6,6$), 1,9-1,1 (m, 8H).

Exemplo 11

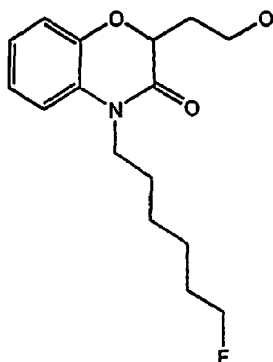
Intermediário 6: 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-4-(6-fluoro-hexil)-



Preparado a partir do Intermediário 2 (3,3 g, 0,011 mol) e 1-bromo-6-fluoro-hexano (2,0 g, 0,011 mol) de um modo análogo ao Método A. O intermediário 6 foi obtido como um óleo incolor (2,9 g, 0,007 mol). EM (MH^+): $m/z = 410$.

Exemplo 12

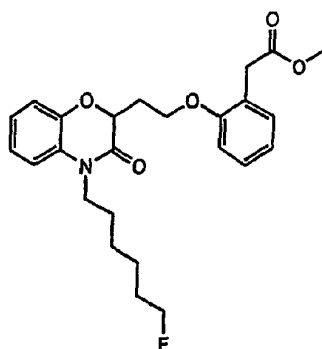
Intermediário 7: 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-ona, 4-(6-fluorohexil)-2-(2-hidroxietil)-



Preparado a partir do Intermediário 6 (2,9 g, 0,007 mol) de um modo análogo ao Método B. O intermediário 7 foi obtido como um óleo incolor (1,9 g, 0,006 mol). ^1H (CDCl_3): 7,02 (m, 4H), 4,69 (t, 1H, $J = 7,0$), 4,44 (dt, 2H, $J = 47,3, 6,0$), 3,88 (m, 4H), 2,37 (t, 1H, $J = 5,8$), 2,21 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,46 (m, 4H).

Exemplo 13

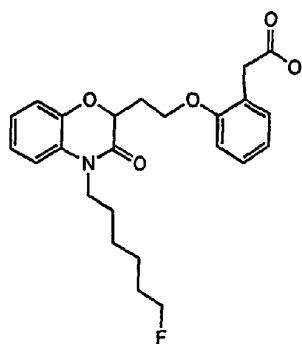
Composto 90 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-[4-(6-fluoro-hexil)-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-, éster metílico



Preparado a partir do Intermediário 7 (1,8 g, 0,006 mol) de um modo análogo ao Método C. O Composto 90 foi obtido como um óleo incolor (2,2 g, 0,005 mol). ^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,5, 4,0$), 4,44 (dt, 2H, $J = 47,3, 6,0$), 4,19 (m, 2H), 3,93 (br t, 2H), 3,61 e 3,60 (dois singuletos, 5H), 2,50 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,57 (m, 4H).

Exemplo 14

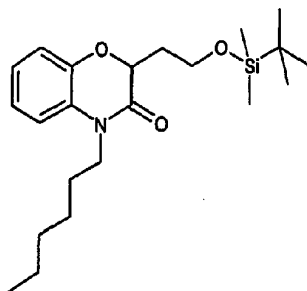
Composto 91 da Tabela 1 (Método E): Ácido benzenoacético, 2-[2-[4-(6-fluoro-hexil)-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



Uma solução do Composto 90 (2,1 g, 0,005 mol) em 25 mL de metanol e 5 mL de NaOH 2 N foi aquecida para 55 °C. A solução foi agitada durante 2 horas, aberta ao ar. A solução foi diluída com 25 mL de água e 2 mL de HCl 6 N. Extraída com diclorometano. Os orgânicos combinados foram lavados com uma combinação de água/solução salina saturada, secos (Na₂SO₄) e filtrados. O Composto 91 foi obtido como um óleo incolor, depois, cristalizado a partir de pentano/éter dietílico (1,8 g, 0,004 mmol). ¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,86 (dd, 1H, J = 9,1, 3,6), 4,20 (m, 2H), 4,44 (dt, 2H, J = 47,2, 6,1), 4,21 (m, 2H), 3,93 (br t, 2H), 3,66 (d, 1H, J = 16,0) e 3,59 (d, 1H, J = 16,0), 2,40 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

Exemplo 15

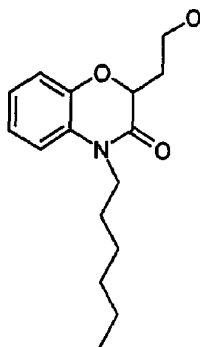
Intermediário 8: 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-ona, 2-[2-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-4-hexil-



Preparado a partir do Intermediário 1 (15,00 g, 0,049 mol) e 1-iodo-hexano (7,2 mL, 0,049 mol) de um modo análogo ao Método A. O Intermediário 8 foi obtido como um óleo incolor (18,03 g, 0,046 mol). ^1H (CDCl_3): 7,0 (m, 4H), 4,72 (dd, 1H, $J = 10,0, 3,6$), 3,95-3,75 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (s, 12H), 0,07 (s, 6H).

Exemplo 16

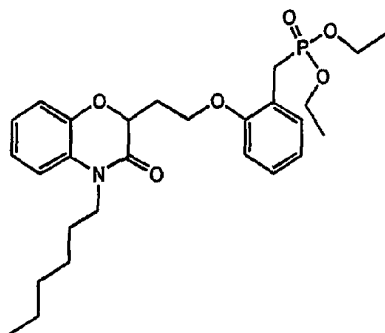
Intermediário 9: 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-ona, 4-hexil-2-(2-hidroxietil)-



Preparado a partir do Intermediário 8 (18,3 g, 0,046 mol) de um modo análogo ao Método B. O Intermediário 9 foi obtido como um óleo incolor (11,16 g, 0,04 mol). ^1H (CDCl_3): 7,01 (m, 4H), 4,69 (t, 1H, $J = 7,0$), 3,88 (m, 4H), 2,44 (t, 1H, $J = 5,8$), 2,20 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (br t, 3H).

Exemplo 17

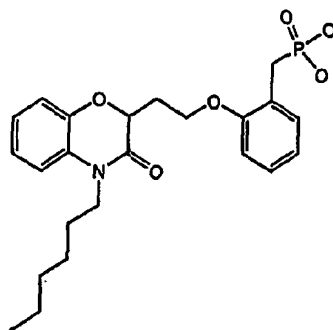
Composto 14 da Tabela 1: Ácido fosfônico, [[2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]fenil]metil]-, éster dietílico



Preparado a partir do Intermediário 9 (1,13 g, 0,004 mol) e éster dietílico do ácido 2-(hidroxibenzil)-fosfônico (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4768; 1,0 g, 0,04 mol) de um modo análogo ao Método C. O Composto 14 foi obtido como um óleo incolor (1,6 g, 0,003 mol). ^1H (CDCl_3): 7,4-6,7 (m, 8H), 4,81 (dd, 1H, $J = 9,2, 4$), 4,4-3,9 (m, 8H), 3,24 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,5-1,2 (m, 14H), 0,89 (br t, 3H).

Exemplo 18

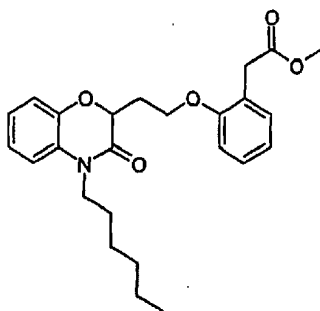
Composto 15 da Tabela 1: Ácido fosfônico, [[2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]fenil]metil]-



Uma solução do Composto 14 (0,5 g, 0,001 mol) em 25 mL de HCl 6 N foi arrefecida até refluxo de um dia para o outro, aberta ao ar. Extracto com 4 X 20 mL de diclorometano. Os orgânicos combinados foram lavados com água e solução salina saturada, secos (Na₂SO₄) e filtrados. O solvente foi removido *in vacuo*. O Composto 15, contaminado com metade de éster, foi obtido como um óleo incolor (0,25 g, 0,0005 mol). ¹H (CDCl₃): 7,4-6,7 (m, 8H), 4,90 (m, 1H), 4,3-3,8 (m, 6H), 3,19 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,5-1,2 (m, 8H), 1,14 (t, de metade do éster), 0,89 (br t, 3H). SM (M⁻): m/z = 474.

Exemplo 19

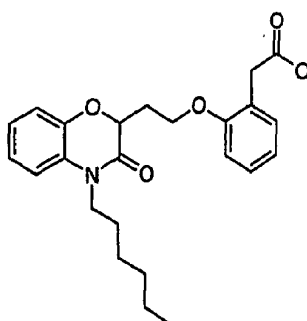
Intermediário 10: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]-, éster metílico



Preparado a partir do Intermediário 9 (11,16 g, 0,04 mol) de um modo análogo ao Método C. O Intermediário 10 foi obtido como um óleo incolor (9,7 g, 0,023 mol). ^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,4, 4$), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, $J = 7,7$), 3,60 (dois singuletos, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,89 (br t, 3H).

Exemplo 20

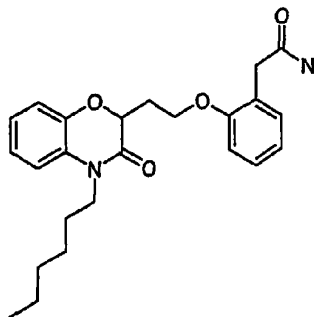
Intermediário 11: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxil -



Preparado a partir do Intermediário 10 (26,5 g, 0,062 mol) de um modo análogo ao Método D. O Intermediário 11 foi obtido por cristalização a partir de pentano e éter dietílico (21,5 g, 0,052 mol). P.f. 80,0-81,5 °C. ^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,88 (dd, 1H, $J = 9,0, 3,5$), 4,20 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,8$), 3,67 (d, 1H, $J = 16,0$), 3,60 (d, 1H, $J = 16,0$), 2,43 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,88 (br t, 3H).

Exemplo 21

Composto 11 da Tabela 1 (Método F): Benzenoacetamida, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]-

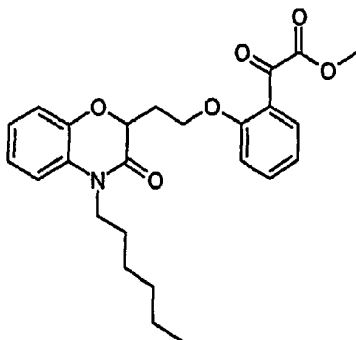


O Intermediário 11 (0,1 g, 0,00024 mol) foi dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. Foi adicionado diimidazole de carbonilo (0,079 g, 0,0005 mol) e agitado durante 2 horas. Foi adicionado gás de amônia em excesso e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O produto foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etilo. O Composto 11 foi obtido como um sólido branco (0,068 g, 0,00017 mol). ^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,78 (dd, 1H,

$J = 8,2, 4,4$), 4,25 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,1$), 3,58 (d, 1H, $J = 14,8$), 3,52 (d, 1H, $J = 14,8$), 2,50 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (br t, 3H).

Exemplo 22

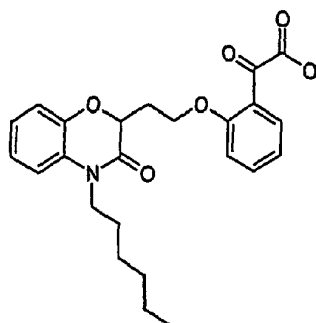
Composto 12 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2,8-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]- α -oxo-, éster metílico



Preparado a partir do Intermediário 9 (0,61 g, 0,0022 mol) e éster metílico do ácido 2-hidroxi- α -oxo-benzenoacético (0,4 g, 0,0022 mol). O Composto 12 foi obtido como um óleo incolor (0,48 g, 0,0011 mol). $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 7,88 (d, 1H, $J = 7,4$), 7,58 (t, 1H, $J = 6,5$), 6,99 (m, 6H), 4,65 (dd, 1H, $J = 9,6, 3,9$), 4,57 (t, 2H, $J = 7,4$), 4,32 (m, 1H), 3,87 (s e m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,88 (br t, 3H).

Exemplo 23

Composto 13 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]-a-oxo-



Preparado a partir do Composto 12 (0,2 g, 0,0005 mol) de um modo análogo ao Método E. O Composto 13 foi obtido como um sólido branco a partir de acetona (0,038 g, 0,0001 mol). ^1H (CD_3OD): 7,83 (d, 1H, $J = 7,9$), 7,55 (t, 1H, $J = 6,9$), 7,02 (m, 6H), 5,00 (dd, 1H, $J = 9,7, 3,9$), 4,34 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,90 (br t, 3H).

Exemplo 24

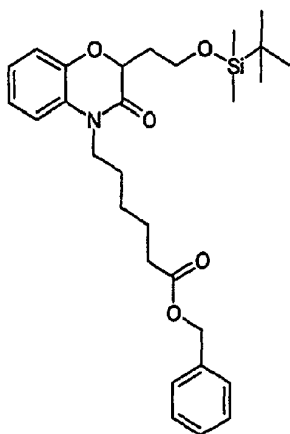
Intermediário 12: 6-Bromo-hexanoato de benzilo

Foi dissolvido ácido 6-bromo-hexanóico (10,0 g, 0,051 mol), álcool benzílico (6,1 g, 0,056 mol) e DMAP (dimetilaminopiridina, 0,63 g, 0,005 mol) em 100 mL de CH_2Cl_2 , depois, arrefecidos para 0 °C. Foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 10,8 g, 0,056 mol) e a reacção foi agitada de um dia para o outro à

temperatura ambiente. Os orgânicos foram diluídos com CH_2Cl_2 e lavados com água, NaHCO_3 aq. e solução salina saturada. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi removido. O Intermediário 12 foi obtido como um óleo incolor (11,6 g, 0,04 mol). $\text{EM}(\text{MH}^+)$: $m/z = 286$.

Exemplo 25

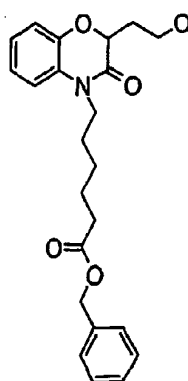
Intermediário 13: Ácido 2H-1,4-benzoxazina-4-hexanóico, 2-[2-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-3,4-di-hidro-3-oxo-, éster fenilmetílico



Preparado a partir do Intermediário 2 (7,5 g, 0,024 mol) e Intermediário 12 (7,0 g, 0,025 mol) de um modo análogo ao Método A. O Intermediário 13 foi obtido como um óleo incolor (13 g, 0,024 mol). $\text{MS}(\text{MH}^+)$: $m/z = 512$.

Exemplo 26

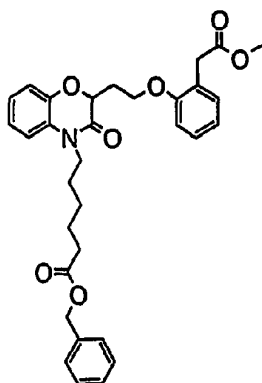
Intermediário 14 (Método G): Ácido 2H-1,4-benzoxazina-4-hexanóico, 3,4-di-hidro-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-, éster fenilmetílico



O Intermediário 13 (13,7 g, 0,027 mol) foi dissolvido em 50 mL de THF (tetra-hidrofurano). Foi adicionado fluoreto de tetrabutylamônio (1,0 M em THF, 15,5 mL) e a agitação continuou, sob N₂, durante 5 horas. O solvente foi removido, o resíduo recolhido em éter e lavado com água. O produto foi isolado por cromatografia em sílica gel com hexano e acetato de etilo. O Intermediário 14 foi obtido como um óleo incolor (10 g, 0,025 mmol). ¹H (CDCl₃): 7,34 (m, 5H), 7,00 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,68 (t, 1H, J = 5,6), 3,87 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, J = 7,3), 2,19 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,37 (m, 2H).

Exemplo 27

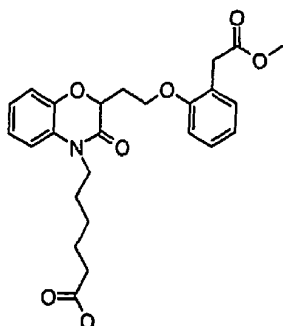
Composto 99 da Tabela 1: Ácido 2*H*-1,4-benzoxazina-4-hexanóico, 3,4-di-hidro-2-[2-[2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]etil]-3-oxo-, éster fenilmetílico



Preparado a partir do Intermediário 14 (5,0 g, 0,013 mol) de um modo análogo ao Método C. O Composto 99 foi obtido como um óleo incolor (5,0 g, 0,009 mol). ^1H (CDCl_3): 7,4-6,8 (m, 13H), 5,11 (s, 2H), 4,75 (dd, 1H, $J = 9,5, 3,9$), 4,20 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,4$), 3,61 e 3,59 (dois singuletos, 5H), 2,51 (m, 1H), 2,37 (t, 2H, $J = 7,4$), 2,22 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

Exemplo 28

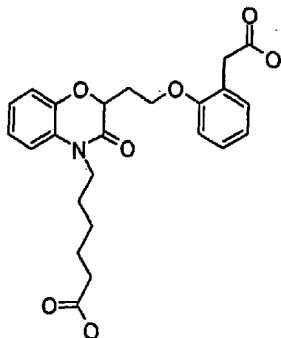
Composto 100 da Tabela 1: Ácido 2H-1,4-benzoxazina-4-hexanóico, 3,4-di-hidro-2-[2-[2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]etil]-3-oxo-



O Composto 99 (5,0 g, 0,009 mol) foi dissolvido em 50 mL de etanol. A solução foi exposta a Pd/C a 10% e 50 psi de H₂ durante 4 horas. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada. O Composto 100 foi obtido como um óleo incolor (3,7 g, 0,008 mol). ¹H (CDCl₃): 7,4-6,8 (m, 8H), 4,77 (dd, 1H, *J* = 9,5, 3,7), 4,18 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, *J* = 7,1), 3,62 e 3,60 (dois singuletos, 5H), 2,48 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,43 (m, 2H).

Exemplo 29

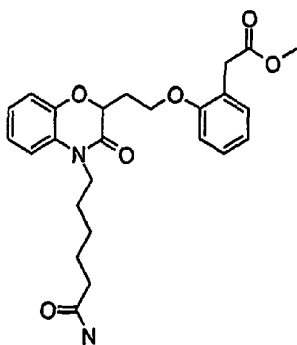
Composto 101 da Tabela 1: Ácido 2H-1,4-benzoxazina-4-hexanóico, 2-[2-[2-(carboximetil)fenoxi]etil]-3,4-di-hidro-3-oxo-



Preparado a partir do Composto 100 (0,4 g, 0,0009 mol) de um modo análogo ao Método E. Obter o Composto 101 como um sólido branco (0,25 g, 0,0006 mol). ^1H (CD_3OD): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,83 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

Exemplo 30

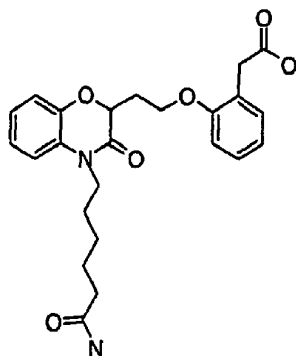
Composto 97 da Tabela 1: Ácido benzenoacético, 2-[2-[4-(6-amino-6-oxo-hexil)-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-, éster metílico



Preparado a partir do Composto 100 (0,4 g, 0,0009 mol) de um modo análogo ao Método F. Obter o Composto 97 como um sólido (0,3 g, 0,0007 mol). ^1H (CDCl_3): 7,4-6,8 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,3, 4,1$), 4,23 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,2$), 3,62 e 3,59 (dois singletos, 5H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

Exemplo 31

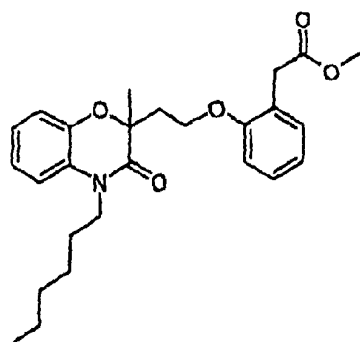
Composto 98 da Tabela 1: Ácido benzoacético, 2-[2-[4-(6-amino-6-oxo-hexil)-3,4-di-hidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



Preparado a partir do Composto 97 (0,3 g, 0,0007 mol) de um modo análogo ao Método D. Obter o Composto 98 como um sólido branco (0,24 g, 0,0005 mol). ^1H (DMSO): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,79 (dd, 1H, $J = 9,2, 4,0$), 4,15 (m, 2H), 3,90 (t, 2H, $J = 7,2$), 3,50 (s, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,28 (m, 2H).

Exemplo 36

Composto 127 da Tabela 2: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-2-metil-3-oxa-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxil-, éster metílico

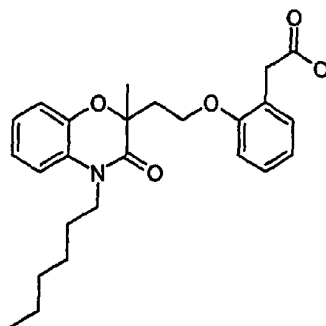


O Intermediário 11 (0,26 g, 0,0006 mol) foi dissolvido em 10 mL de THF e arrefecido para 0 °C. Foi adicionada haxametildissilazida de sódio (1,8 mL, 1,0 M), depois, a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reacção foi arrefecida para 0 °C, foi adicionado iodometano (0,07 mL, 1,2 mmol) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção foi diluída com água e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos foram secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente foi removido *in vacuo*. A mistura em bruto, DMAP (0,004 g, 0,00003 mol) e metanol (0,05 mL, 0,001 mol) foram dissolvidos em 20 mL de CH₂Cl₂. Foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,059 g, 0,0003 mol) e a reacção foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel. O Composto 19 foi obtido como um óleo incolor (0,1 g, 0,00023 mol). ¹H (CDCl₃): 7,3-6,9 (m, 8H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 e 3,62

(dois singletos, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (br t, 3H).

Exemplo 37

Composto 128 da Tabela 2: Ácido benzenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-di-hidro-2-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]-

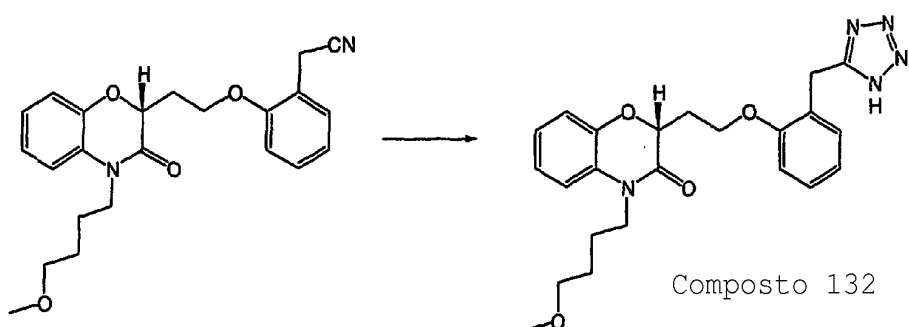


Preparado a partir do Composto 127 (0,1 g, 0,00023 mol) de um modo análogo ao Método D. Obter o Composto 120 como um óleo incolor (0,078 g, 0,0002 mol). ^1H (CDCl_3): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,22 (t, 2H, $J = 6,8$), 3,92 (m, 2H), 3,68 (d, 1H, $J = 15,5$), 3,59 (d, 1H, $J = 15,1$), 2,62 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (m, 6H), 0,88 (br t, 3H).

Exemplo 38

Composto 132 da Tabela 3: 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 4-(4-metoxibutil)-2-[2-[2-(1H-tetrazol-5-ilmetil) fenoxi]etil]-, (2R)-

Esquema 4



Como apresentado no Esquema 4, a uma solução do nitrilo (370 mg, 0,94 mmol) em tolueno (3 mL) foi adicionada azida de sódio (80 mg, 1,22 mmol) e cloridrato de trietilamina (168 mg, 1,22 mmol). A reacção foi aquecida a 100 °C durante 20 h. A mistura foi diluída com água e acetato de etilo (10 mL de cada) e acidificada para pH=1 com ácido clorídrico concentrado. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para proporcionar 112 mg do tetrazole, como um sólido branco. MS: 460 (M+Na).

Os outros compostos nas Tabelas 1, 2 e 3 abaixo, foram preparados de um modo semelhante aos exemplos e esquemas acima.

Ensaio ap2 para Antagonista

Vinte e quatro horas após a disseminação manual inicial das placas de 96 poços (cerca de 20000/poço), pode ser iniciado o ensaio de diferenciação. O meio foi removido e substituído com 150 µL de meio de diferenciação contendo veículo (DMSO) ou compostos de teste com um activador aP2 conhecido ou tal activador aP2 isolado. As células podem regressar à incubadora para 24 horas de cultura. No fim do estímulo, o meio pode ser retirado e podem ser adicionados 100 µL de tampão de lise para iniciar o ensaio de ARNm de ADNb aP2. O ensaio de ADN ramificado pode ser efectuado de acordo com o protocolo do fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville, CA). Os resultados podem ser expressos como percentagem de inibição da produção de ARNm de aP2 activada pelo activador aP2. O IC₅₀ pode ser determinado por regressão não linear com um ajuste de curva sigmoidal.

Após o estímulo dos pré-adipócitos, as células podem ser lisadas com tampão de lise (Bayer Diagnostics), contendo os oligonucleótidos aP2. Após uma incubação de 15 minutos a 53 °C ou 30 minutos a 37 °C, podem ser adicionados 70 µL do tampão de lise de cada um dos poços, a um poço de captura correspondente (pré-incubado com 70 µL de tampão de bloqueio (Bayer Diagnostics)). A placa de captura pode ser incubada de um dia para o outro a 53 °C, numa incubadora de placas (Bayer Diagnostics). Após esta incubação, o ADNb e as sondas marcadas podem ser emparelhadas como indicado pelo fabricante. Após uma incubação de 30 minutos com o substrato luminescente da fosfatase alcalina, dioxitano, a luminescência pode ser quantificada num luminómetro de microplacas Dynex MLX. As sondas de oligonucleótidos concebidas para emparelhar com o ARNm de aP2 e funcionar no sistema de detecção do ARNm de ADNb são

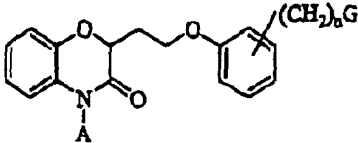
concebidas com o software *ProbeDesigner* (Bayer Diagnostics). Este pacote de software analisa uma sequência alvo de interesse com uma série de algoritmos, de modo a determinar quais as regiões da sequência que podem funcionar como localizações para captura, marcação ou emparelhamento por sonda espaçadora. As sequências dos oligonucleótidos são como abaixo:

SEQ ID N° 1 CATTTTGTGAGTTTTCTAGGATTATTCTTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 2 ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 3 CCTCTCGTTTTCTCTTTATGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 4 GCTTATGCTCTCTCATAAACTCTCGTGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT
SEQ ID N° 5 CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 6 GCCCACTCCTACTTCTTTTCATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 7 AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 8 CATCCCCATTACACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 9 GTACCAGGACACCCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 10 GGTGATTTTCCATCCCATTTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 11 GCATTCCACCACAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 12 CGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 13 TCCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 14 AAAACAACAATATCTTTTTGAACAATATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
SEQ ID N° 15 TCAAAGTTTTCACTGGAGACAAGTTT
SEQ ID N° 16 AAAGGTACTTTCAGATTTAATGGTGATCA
SEQ ID N° 17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT
SEQ ID N° 18 TCTGCAGTGA CTTCGTCAAATTC
SEQ ID N° 19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA
SEQ ID N° 20 AAGTGACGCCTTTCATGAC

Ensaio aP2 para Agonistas

O procedimento é descrito em detalhe em Burris *et al.*, Molecular Endocrinology, 1999, 13:410, que é, deste modo, aqui incorporado por referência na sua totalidade, e o ensaio aP2 resulta da actividade agonista intrínseca que pode ser apresentada aumentada em relação ao veículo na indução da produção de ARNm de aP2. As Tabelas 1, 2 e 3 abaixo apresentam os dados do espectro de massa e a actividade agonista intrínseca de alguns dos compostos da presente invenção.

Tabela 1

Compostos desta invenção, em que Z ¹ e Z ² são ambos H				
				
Composto N°	A	Pos (n) G	MS; MH ⁺ / Na	Actividade Agonista Intrínseca
11	n-Hex	2 (1) CONH ₂	411	-
12	n-Hex	2 (0) C (O) COOCH ₃	440	-
13	n-Hex	2 (0) C (O) COOH	426	2, 6
14	n-Hex	2 (1) P (O) (OEt) ₂	503	1, 6
15	n-Hex	2 (1) P (O) (OH) ₂	448	7, 2
16	n-Hex	2 (0) CF ₃	422	-
17	n-Dec	2 (0) CF ₃	478	1, 1
18	MeO (CH ₂) ₄	2 (0) CF ₃	424	0, 3
19	EtO (CH ₂) ₃	2 (0) CF ₃	424	1, 4

(continuação)

Composto N°	A	Pos (n) G	MS; MH ⁺ / Na	Actividade Agonista Intrínseca
20	Me (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂	2 (O) CF ₃	424	1, 2
21	Me (CH ₂) ₂ S (CH ₂) ₂	2 (O) CF ₃	440	1, 9
22	MeOC (O) CH ₂	2 (1) COOCH ₃	414	7, 2
23	HOC (O) CH ₂	2 (1) COOH	386	0, 8
24	AcOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	428	1, 3
25	HOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	371	3, 5
45	MeOC (O) CH ₂	2 (1) COOCH ₃	414	7, 2
46	HOC (O) CH ₂	2 (1) COOH	386	2
47	AcOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	428	1, 3
48	HOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	371	8
49	Propargilo	2 (1) COOCH ₃	380	5, 7
50	n-Hept	2 (1) COOCH ₃	440	6, 2
51	n-Hept	2 (1) COOH	426	28, 6
52	n-Oct	2 (1) COOCH ₃	454	1, 3
53	n-Oct	2 (1) COOH	440	26, 4
54	n-Non	2 (1) COOCH ₃	468	0, 9
55	n-Non	2 (1) COOH	454	7, 1
56	n-Dec	2 (1) COOCH ₃	482	1, 0
57	n-Dec	2 (1) COOH	468	9, 9
58	PhCH ₂ OC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	532	-
59	HOC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	442	-
60	HOC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOE	428	1, 5
61	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	441	-
62	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	427	1, 5
63	HO (CH ₂) ₅	2 (1) COO ₃	428	-
64	HO (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	414	3, 6

(continuação)

Composto N°	A	Pos (n) G	MS; MH ⁺ / Na	Actividade Agonista Intrínseca
65	c-HexCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	452	0,8
66	C-HexCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	438	6,8
67	c-pentCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	438	-
68	c-PentCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	424	43,2
69	c-Pent (CH ₂) ₃	2 (1) COOCH ₃	452	-
70	c-Pent (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	438	57,9
71	Me ₂ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	440	-
72	Me ₂ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	426	32
73	Me ₃ C (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	454	-
74	Me ₃ C (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	440	22,0
75	Me ₃ CCH ₂ CH (Me) (CH ₂) ₂	2 (1) COOCH ₃	468	-
76	Me ₃ CCH ₂ CH (Me) (CH ₂) ₂	2 (1) COOH	454	28,7
77	MeC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	440	9,9
78	MeC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	426	11,1
79	MeC (NOH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	441	4,5
80	MeC (NOMe) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	455	2,8
81	MeCH (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	442	-
82	MECH (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	428	4,9
83	Me ₂ C (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	456	-
84	Me ₂ C (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	442	3,5
85	MeCH (NH (Ac)) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	469	24
86	MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	462	-
87	MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	37,9
88	enant 1; MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	45,4

(continuação)

Composto N°	A	Pos (n) G	MS; MH ⁺ / Na	Actividade Agonista Intrínseca
89	enant 2; MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	42,0
90	F (CH ₂) ₆	2 (1) COOCH ₃	444	–
91	F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	64,9
92	enant 1; F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	44,8
93	enant 2; F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	53,1
94	HO (CH ₂) ₆	2 (1) COOCH ₃	442	–
95	HO (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	428	36,9
96	H ₂ NCH ₂ CMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	455	27,5
97	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	455	–
98	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	441	28
99	PhCH ₂ OC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	546	–
100	HOC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	456	–
101	HOC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	442	3,0
102	HOC (O) CMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	470	4,1
103	NCCMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	465	–
104	NCCMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	451	26,5
105	MeCF ₂ (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	476	–
106	MeCF ₂ (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	462	40,8
107	MeC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	454	–
108	MeC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	440	37,3
109	F (CH ₂) ₇	2 (1) COOCH ₃	458	–
110	F (CH ₂) ₇	2 (1) COOK	444	64,5
111	ACO (CH ₂) ₇	2 (1) COOCH ₃	498	–
112	HO (CH ₂) ₇	2 (1) COOH	442	74,5
113	F (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	416	29,1

(continuação)

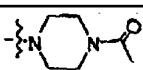
Composto N°	A	Pos (n) G	MS; MH ⁺ / Na	Actividade Agonista Intrínseca
114	MeO (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	414	50,7
115	EtO (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	414	40,9
116	PrS (CH ₂) ₂	2 (1) COOH	430	4,0
117	PrO (C ₂) ₂	2 (1) COOH	414	45,9
118	3,4-Cl ₂ Ph	2 (1) COOCH ₃	486	0,9
119	3,4-Cl ₂ Ph	2 (1) COOH	472	22,8
121	n-Hex	4 (0) SC (CH ₃) ₂ COO H	472	16,13
122	CH ₃ (CH ₂) ₂ NHCOCH ₂	2 (1) COOH	449 (M+Na)	40,83
123	n-Hex	4 (0) 	480	1,65
124	CH ₃ NHCO (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	449 (M+Na)	4,00
125	CH ₃ CONH (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	491 (M+Na)	10,78
126	CH ₃ SO ₂ NH (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	527 (M+Na)	12,96
Glossário: Me=metilo; Et=etilo; Pr=propilo; Bu=butilo; Pent=pentilo; Hex=hexilo; Hept=heptilo; Oct=octilo; Non=nonilo; Dec=decilo; Ac=acetilo; Bn=benzilo.				

Tabela 2

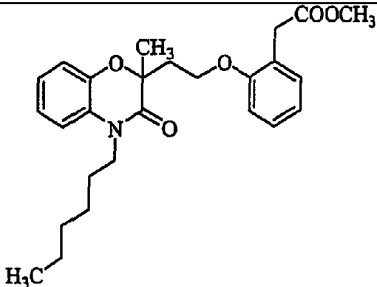
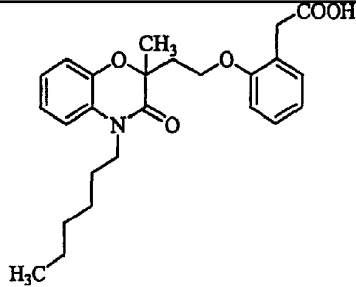
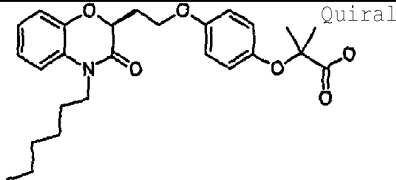
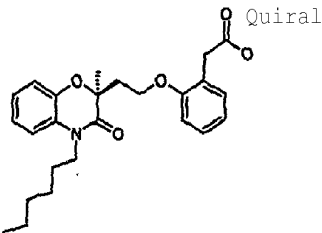
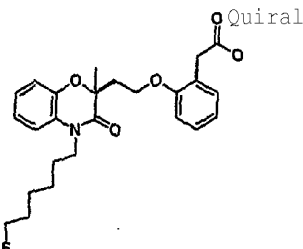
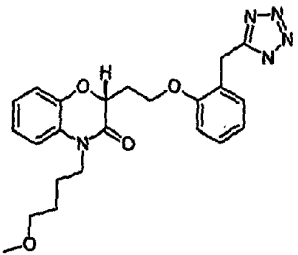
Amidas desta invenção			
Composto N°	Estrutura	MS; MH ⁺	Actividade Agonista Intrínseca
127		440	-
128		426	2,5

Tabela 3

Alguns estereoisómeros da invenção			
Composto N°	Estrutura	MS (MH ⁺ / M+Na)	Actividade Agonista Intrínseca do PPAR γ
129		456 (M+H)	12,62

(continuação)

Composto N°	Estrutura	MS (MH ⁺ / M+Na)	Actividade Agonista Intrínseca do PPAR γ
130		448 (M+Na)	91,3
131		466 (M+Na)	36,4
132		460 (M+Na)	

Enquanto as descrições anteriores ensinam os princípios da presente invenção, com os exemplos proporcionados para o objectivo da ilustração, será evidente que a prática da invenção engloba todas as variações, adaptações e/ou modificações habituais, uma vez que entram no âmbito das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

LISTAGEM DAS SEQUÊNCIAS

<110> Rybczynski, Philip *et al.*

<120> 4H-BENZO[1,4]OXAZIN-3-ONAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS

<130> pm431, patin2.1

<140>

<141>

<160> 15

<170> Patent In Ver. 2.1

<210> 1

<211> 47

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 1

cattttgtga gttttctagg attattcttt tctcttgga agaaagt 47

<210> 2

<211> 39

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 2

atggttaggtt tggccatgcc tttctcttgg aaagaaagt 39

<210> 3

<211> 41

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 3

cctctcggtt tctctttatg gttttctctt ggaaagaaag t 41

<210> 4

<211> 47

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 4

gcttatgctc tctcataaac tctcgtggtt tctcttgga agaaagt 47

<210> 5

<211> 46

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 5

ccagggtacct acaaaagcat cacatttagg cataggaccc gtgtct 46

<210> 6

<211> 50

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 6

gcccactcct acttcttttca tataatcatt taggcatagg acccgtgtct 50

<210> 7

<211> 43

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 7

agccactttc ctggtggcaa atttaggcatt aggacccgtg tct 43

<210> 8

<211> 45

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 8

catccccatt cacactgatg atcttttaggc ataggaccgc tgtct 45

<210> 9

<211> 48

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 9

gtaccaggac acccccatct aaggttttta ggcataggac ccgtgtct 48

<210> 10

<211> 51

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 10

ggttgatattt ccatccatt tctgcacatt ttaggcata gacccgtgtc t 51

<210> 11

<211> 45

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 11

gcattccacc accagtttat catttttaggc ataggaccgc tgtct 45

<210> 12

<211> 52

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 12

gcgaacttca gtccagggtca acgtcccttg ttaggcata ggacccgtgt ct 52

<210> 13

<211> 48

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 13

tcccacagaa tgttgtagag ttcaatttta ggcataggac ccgtgtct 48

<210> 14

<211> 51

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

<400> 14

aaaacaacaa tatcttttttg aacaatatat ttaggcatag gaccctgtgc t 51

<210> 15

<211> 26

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: iniciador

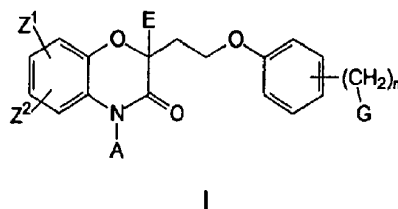
<400> 15

tcaaagtttt cactggagac aagttt 26

Lisboa, 22 de Agosto de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I)



ou um isómero óptico, diastêromero, racemato ou a sua mistura racêmica, éster ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que

A é seleccionado de arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀, sendo o referido arilo, heterociclilo e alquiloC₁-C₁₀ opcionalmente substituído com um ou mais membros seleccionados do grupo consistindo de halogéneo, OH, cicloalquiloC₃-C₈, alquiloC₁-C₁₀ substituído com um halogéneo, éter alquílicoC₁-C₁₀, carbonilo, oxima, -C(NNR³R⁴)R¹, -COOR¹, -CONR¹R², -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹ e -NR³C(O)NR¹R², em que

R¹ e R² são independentemente seleccionados de hidrogénio alquiloC₁-C₁₀, arilo, heterociclilo e alquilarilo, ou R¹ e R² podem ser considerados em conjunto para formar um anel com 5 a 10 membros; e

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados de hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , arilo, heterociclilo, alquilarilo, $-C(O)R^1$ ou $-C(O)NR^1R^2$;

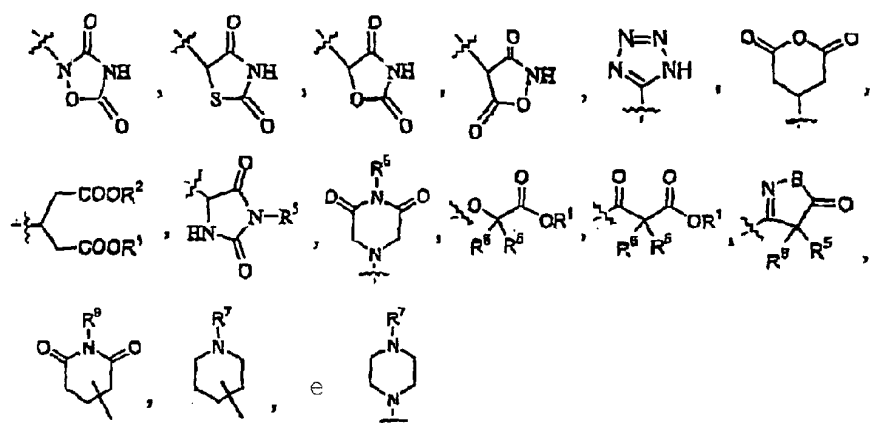
Z^1 é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , arilo, heterociclilo, $COOR^1$, $CONR^1R^2$, OH, éter de alquilo C_1-C_6 , $-OC(O)R^1$, $-OC(O)OR^1$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^3C(O)R^1$, $-NR^3C(O)OR^1$, $-NR^3C(O)NR^1R^2$, halogéneo, $-C(O)R^1$, $-C(NR^3)R^1$, $-C(NOR^3)R^1$ e $-C(NNR^3R^4)R^1$;

Z^2 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, alquilo C_1-C_6 ;

Z^1 e Z^2 podem, em conjunto, formar um anel aromático fundido;

n é um número inteiro de 0 a 3;

G é seleccionado de $-COOR^1$, $-C(O)COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-CF_3$, $-P(O)(OR^1)(OR^2)$, $-S-R^8$,



em que

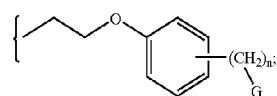
R^5 e R^6 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^7 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-C(O)R^5$;

R^8 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_1-C_6 e alquilo C_1-C_6 substituído; e

B é oxigénio ou $-NR^5$;

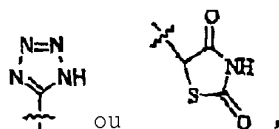
E é seleccionado de hidrogénio, alquilo C_1-C_6 e uma porção da fórmula



e

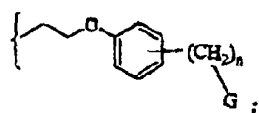
X é oxigénio, com a condição de que

quando E é hidrogénio e G é $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$ ou uma porção de fórmula



A é seleccionado do grupo consistindo de arilo, heterociclilo, alquilo C_1-C_6 substituído e alquilo C_7-C_{10} .

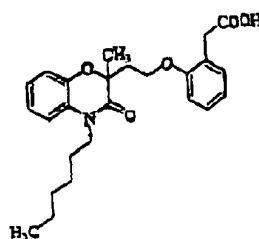
2. Composto da Reivindicação 1, em que E é alquiloC₁-C₆ ou uma porção da fórmula



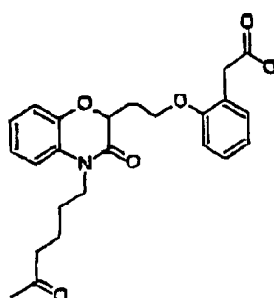
em que G e n são reivindicados na Reivindicação 1.

3. Composto da Reivindicação 1, em que A é alquiloC₂-C₆ substituído e G é -COOH ou -COOCH₃.

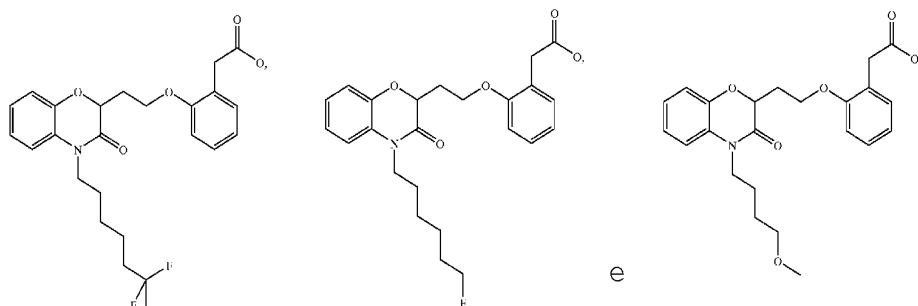
4. Composto da Reivindicação 1, que é



5. Composto da Reivindicação 1, que é



6. Composto da Reivindicação 1, o qual é seleccionado de



7. Composição farmacêutica compreendendo um composto da Reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. Utilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para tratar um indivíduo que sofre de um distúrbio no metabolismo da glucose e metabolismo lipídico.

9. Utilização de uma dose profilaticamente eficaz de um composto da Reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para inibir, num indivíduo, o início de um distúrbio no metabolismo da glucose e metabolismo lipídico.

10. Utilização da Reivindicação 8 ou 9, em que o referido distúrbio é uma patologia de sensibilidade reduzida à insulina.

11. Utilização da Reivindicação 10, em que a patologia de sensibilidade reduzida à insulina é Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina.

12. Utilização da Reivindicação 8 ou 9, em que o referido distúrbio é seleccionado de Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina, obesidade, nefropatia, neuropatia, retinopatia, aterosclerose, síndrome do ovário policístico, isquemia, hipertensão, apoplexia e doença cardíaca.
13. Utilização da Reivindicação 12, em que a referida patologia é Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina.
14. Utilização da Reivindicação 12, em que a referida patologia é obesidade.
15. Utilização da Reivindicação 12, em que a referida patologia é hipertensão.
16. Processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo misturar qualquer dos compostos de acordo com a Reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 22 de Agosto de 2007