

C07D 263/58 (2009.01) **C07D 235/30** (2009.01)
C07D 277/82 (2009.01) **C07D 413/12** (2009.01)
C07D 498/04 (2009.01) **A61K 31/4184**
(2009.01)
A61K 31/423 (2009.01) **A61K 31/424** (2009.01)
A61K 31/428 (2009.01) **A61P 3/06** (2009.01)
A61P 3/10 (2009.01)

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

(22) Data de pedido: 2004.09.02	(73) Titular(es): KOWA CO., LTD.
(30) Prioridade(s): 2003.09.03 US 499357 P 2003.09.09 JP 2003317353 2003.10.24 JP 2003364817	6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625 JP
(43) Data de publicação do pedido: 2006.05.31	(72) Inventor(es): YUKIYOSHI YAMAZAKI JP TSUTOMU TOMA JP MASAHITO NISHIKAWA JP HIDEFUMI OZAWA JP AYUMU OKUDA JP
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.05 065/2011	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

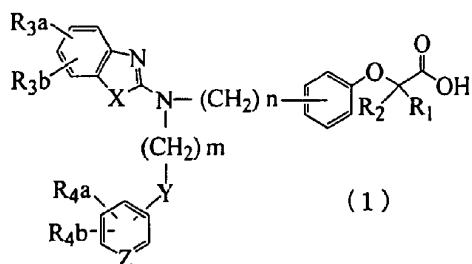
(54) Epígrafe: **COMPOSTO DE ACTIVAÇÃO DOS PPAR E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA
CONTENDO O MESMO**

(57) Resumo:

UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA (1): (NA QUAL CADA UM ENTRE R1 E R2, OS
QUAIS PODEM SER IGUAIS OU DIFERENTES UM DO OUTRO, REPRESENTA UM ÁTOMO DE
HIDROGÉNIO, UM GRUPO METILO OU UM GRUPO ETILO; CADA UM ENTRE R3A, R3B, R4A, E
R4B, OS QUAIS PODEM SER IGUAIS OU DIFERENTES UNS DOS OUTROS, REPRESENTA UM
ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO NITRO, UM GRUPO
HIDROXILO, UM GRUPO ALQUILO C1-4, UM GRUPO TRIFLUOROMETILO, UM GRUPO ALCOXI C1-
4, UM GRUPOALQUILCARBONILOXI C1-4, UM GRUPO DIALQUILAMINO C1-4, UM GRUPO
ALQUILSULFONILOXI C1-4, UM GRUPO ALQUILSULFONILO C1-4, UM GRUPO ALQUILSULFINILO
C1-4, OU UM GRUPO ALQUILTIO C1-4, OU R3A E R3B, OU R4A E R4B PODEM ESTAR UNIDOS
PARA FORMAR UM GRUPO ALQUILENODIOXI; X REPRESENTA UM ÁTOMO DE OXIGÉNIO, UM
ÁTOMO DE ENXOFRE, OU N-R5 (R5 REPRESENTA UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM GRUPO
ALQUILO C1-4, UM GRUPO ALQUILSULFONILO C1-4, OU UM GRUPO ALQUILOXICARBONILO C1-
4); Y REPRESENTA UM ÁTOMO DE OXIGÉNIO, S(O)L (L É UM NÚMERO DE 0 A 2), UM GRUPO
CARBONILO, UM GRUPO CARBONILAMINO, UM GRUPO AMINOCARBONILO, UM GRUPO
SULFONILAMINO, UM GRUPO AMINOSSULFONILO, NH; Z REPRESENTA CH OU N; N É UM
NÚMERO DE 1 A 6; E M É UM NÚMERO DE 2 A 6) OU UM SEU SAL; E FÁRMACOS
TERAPÊUTICOS QUE CONTÊM UM TAL COMPOSTO OU SEU SAL.

RESUMO**"Composto de activação dos PPAR e composição farmacêutica contendo o mesmo"**

Um composto representado pela fórmula (1):



(na qual cada um entre R_1 e R_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes um do outro, representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo etilo; cada um entre R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , e R_{4b} , os quais podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi C_{1-4} , um grupo alquilcarbonilo C_{1-4} , um grupo dialquilamino C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , ou um grupo alquiltio C_{1-4} , ou R_{3a} e R_{3b} , ou R_{4a} e R_{4b} podem estar unidos para formar um grupo alquilenodioxo; X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, ou N- R_5 (R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , ou um grupo alquilo C_{1-4}); Y representa um átomo de oxigénio, S(O)₁ (1 é um número de 0 a 2), um grupo carbonilo, um grupo carbonilamino, um grupo aminocarbonilo, um grupo sulfonilamino, um grupo aminossulfonilo, NH; Z representa CH ou N; n é um número de 1 a 6; e m é um número de 2 a 6) ou um seu sal; e fármacos terapêuticos que contêm um tal composto ou seu sal.

DESCRIÇÃO

"Composto de activação dos PPAR e composição farmacêutica contendo o mesmo"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Domínio da invenção

A presente invenção refere-se a um composto para a activação dos receptores activados por proliferadores peroxissomais (PPAR), que activa selectivamente o PPAR do tipo α (ou seja, PPAR α) e é útil como fármaco para prevenir e/ou tratar condições patológicas, incluindo dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações da diabetes, inflamação e doenças cardíacas. A invenção refere-se também a uma composição farmacêutica que contém o composto.

Arte antecedente

Sabe-se que os PPARs formam uma família de receptores nucleares e três dos seus subtipos (α , γ , δ) já foram identificados (Nature, 347, 645-650, 1990; Cell, 68, pp. 879-887, 1992; Cell, 97, pp. 161-163, 1999; Biochim. Biophys. Acta., 1302, pp. 93-109, 1996; e Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp. 527-550, 2000).

Entre os três subtipos, o PPAR α é expresso predominantemente no fígado e sabe-se que é activado por plastificantes e/ou fibratos, tais como Wi 14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ou gemfibrozil (Journal of the National Cancer Institute, 90, 1702-1709, 1998, Current Opinion in Lipidology, 10, pp. 245-257, 1999).

Nos mamíferos, é sabido que a activação do PPAR α promove a oxidação em β de ácidos gordos e reduz o nível de triglicéridos no sangue. Nos seres humanos, a activação do PPAR α diminui os níveis de lípidos no sangue, tal como o

colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o colesterol da lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL). Por conseguinte, os activadores do PPAR α são úteis como fármacos para prevenir e/ou tratar uma doença como a dislipidemia. Além disso, os activadores do PPAR α são considerado úteis como fármacos para prevenir e/ou tratar condições patológicas, como a arteriosclerose, devido ao aumento de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) e à supressão da expressão VCAM-1 (uma das moléculas de adesão celular). Ademais, os activadores do PPAR α são considerados úteis como fármacos para prevenir e/ou tratar condições patológicas como diabetes, doenças inflamatórias e doenças cardíacas (Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 3, pp. 81-89, 1996; Current Pharmaceutical Design, 3, pp. 1-14, 1997; Current Opinion in Lipidology, 10, pp. 151-159, 1999; Current Opinion in Lipidology, 10, pp. 245-257, 1999; The Lancet, 354, pp. 141-148, 1999; Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp. 527-550, 2000; e Journal of Cardiovascular Risk, 8, pp. 195-201, 2001).

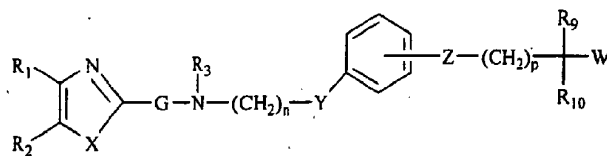
Sabe-se que o PPAR γ , que é expresso principalmente nos adipócitos, desempenha um papel importante na diferenciação e proliferação destes. Entre os exemplos de conhecidos activadores do PPAR γ constam fármacos derivados da tiazolidina, como troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona. Estes fármacos transformam os adipócitos totalmente diferenciados, com uma sensibilidade à insulina reduzida, em pequenos adipócitos com uma sensibilidade elevada à insulina, para deste modo melhorar a resistência à insulina (Journal of Biological Chemistry, 270, 12953-12956, 1995; Endocrinology, 137, pp. 4189-4195, 1996; Trends Endocrinol. Metab., 10, pp. 9-13, 1999; e J. Clin. Invest., 101, pp. 1354-1361, 1998). No entanto, a activação do PPAR γ tem alegadamente efeitos adversos nos seres humanos, nomeadamente, aumenta a gordura e o peso corporal e causa obesidade (The Lancet, 349, pp. 952, 1997). Recentemente, foi também referido que a actividade antagonista do PPAR γ possivelmente melhora a resistência à insulina (Proc. Natl. Acad. Sci., 96, pp. 6102-6106, 1999; Te

Journal of Biological Chemistry, 275, pp. 1873-1877, 2000; e J. Clin. Invest., 108, 1001-1013, 2001).

É sabido que o PPAR δ , que está presente em todo o corpo, participa no metabolismo lipídico. No entanto, apenas alguns activadores altamente selectivos do PPAR δ foram descritos e a importância biológica do PPAR δ permanece obscura. Presentemente, as estruturas dos activadores do PPAR δ estão referidas numa vasta gama de literatura (Diabetes, 46, 1319-1327, 1997; Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp. 527-550, 2000). De acordo com um relatório recente, um activador do PPAR δ , o GW 501516, eleva o nível de HDL em macacos (Proc. Natl. Acad. Sci., 98, pp. 5306-5311, 2001). Além disso, os adipócitos ou células de músculo esquelético que são expressos em PPAR δ activados alegadamente ajudam a queimar a gordura (Cell, 113, pp. 159-170, 2003). No entanto, um composto F, um activador do PPAR δ , divulgado em WO 97/28149, tem o efeito desfavorável de acumular lípidos em macrófagos humanos (Journal of Biological Chemistry, 276, pp. 44258-44265, 2001). Além disso, experiências com ratinhos carentes do PPAR δ indicam que a activação do PPAR δ induz acumulação de lípidos (Proc. Natl. Acad. Sci., 99, pp. 303-308, 2002). Estes fenómenos representam dois efeitos contraditórios em termos do progresso e alívio da arteriosclerose. Assim, a importância do PPAR δ no tratamento da arteriosclerose continua por ser estabelecida.

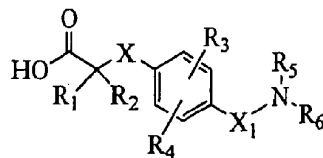
Conforme descrito atrás, prevê-se que um activador selectivo para o PPAR α , com uma baixa selectividade para o PPAR γ e para o PPAR δ , seja útil para prevenir e/ou tratar, sem causar obesidade ou aumento no corpo de peso, condições patológicas como dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações da diabetes, inflamação e doenças cardíacas.

WO 02/46176 divulga um activador dos PPAR com uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



(onde cada um entre R_1 e R_2 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo alquilo C1-C8, um grupo alcoxi C1-C8, ou um grupo arilo C6-C10, ou R_1 e R_2 , juntamente com os átomos de carbono ao qual estão ligados, podem formar um anel de benzeno; X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, $-NR_0-$ (R_0 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-C8), ou $-CH=CH-$; G representa uma ligação simples ou um grupo carbonilo; R_3 representa um grupo alquilo C1-C8, um grupo alcenilo C2-C8, um grupo alcinilo C2-C8, um grupo cicloalquilo C3-C7, um grupo alquilo C1-C8 substituído com um grupo cicloalquilo C3-C7, um grupo arilo C6-C10, um grupo arilalquilo (formado por uma porção arilo C6-C10, com uma porção alquilo com 1 a 8 átomos de carbono), um grupo heterocíclico, ou um grupo heterocíclicoalquilo (tendo uma porção alquilo com 1 a 8 átomos de carbono); n é um número inteiro de 0 a 5; Y representa $-CH_2-$, um grupo carbonilo, ou $-CH=CH-$; Z representa um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre; p representa um número inteiro de 0 a 5; cada um entre R_4 e R_5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-C8; e W representa um grupo carboxilo, um grupo alcóxicarbonilo C2-C8, um grupo sulfónico, um grupo ácido fosfónico, um grupo ciano, ou um grupo tetrazolilo).

WO 04/00762 divulga um activador dos PPAR com uma estrutura representada pela seguinte fórmula:



(na qual cada um entre R_1 e R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-C3; X representa uma ligação simples, CH_2 , ou um átomo de oxigénio; cada um entre R_3 e

R_4 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-C6, -OCH₃-, -CF₃, um grupo alilo, ou um átomo de halogéneo; X_1 representa CH₂, SO₂, ou C=O; R_5 representa um grupo alquilo C1-C6 (que pode ser substituído com um grupo alcoxi C1-C6 ou um grupo alquiltio C1-C6), um grupo alcenilo C2-C6, um grupo alquilfenilo (o grupo fenilo pode ter um ou mais substituintes seleccionados entre CF₃, átomos de halogéneos, grupos alquilo C1-C3, e grupos alcoxi C1-C3), grupo -CO-(alquilo C1-C6), ou um grupo -SO₂-(alquilo C1-C6); e R_6 representa um grupo fenilo ou um grupo heteroarilo de 6 membros com um a três átomos de azoto (o grupo fenilo e o grupo heteroarilo podem ser substituídos com um a três grupos funcionais seleccionados entre grupos alquilo C1-C6, átomos de halogénios, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -SO₂-(alquilo C1-C3), e um grupo fenilo (que pode ser substituído com um ou mais grupos funcionais seleccionados entre átomos de halogénios, CF₃, grupos alquilo C1-C3, grupos -O-(alquilo C1-C3), um grupo acetilo e um grupo nitrilo)).

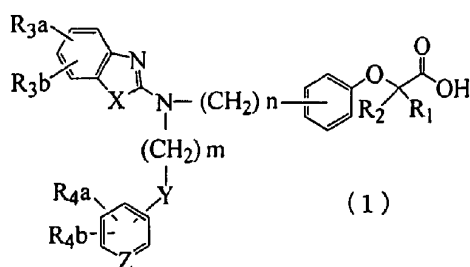
No entanto, os compostos revelados em WO 02/46176 actuam em qualquer subtipo de PPAR (isto é, PPAR α , PPAR γ , e PPAR δ), e por isso não são considerados activadores selectivos para os PPAR α . Os compostos divulgados em WO 04/00762 são descritos como sendo preferivelmente selectivos para os PPAR δ , e tendo em conta que não se fornecem quaisquer resultados experimentais, os compostos não podem ser considerados como sendo selectivos para os PPAR α .

RESUMO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores levaram a cabo extensos estudos para obter um composto que activa selectivamente os PPAR do tipo α , entre os outros PPAR, e verificaram que um composto representado pela fórmula (1) adiante activa selectivamente o PPAR α e é útil como fármaco para prevenir e/ou tratar, sem causar obesidade ou aumento do peso corporal, condições patológicas incluindo dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações do diabetes, inflamação e doenças cardíacas. A presente invenção foi realizada com base nesta constatação.

Um objecto da presente invenção é proporcionar um composto que selectivamente activa os PPAR α e um fármaco que contém o composto.

Assim, a presente invenção proporciona um composto representado pela fórmula (1):



(na qual cada um entre R_1 e R_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes um do outro, representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo etilo; cada um entre R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , e R_{4b} , os quais podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi C_{1-4} , um grupo alquilcarboniloxi C_{1-4} , um grupo dialquilamino (C_{1-4}), um grupo alquilsulfoniloxi C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfinilo C_{1-4} , ou um grupo alquiltio C_{1-4} , ou R_{3a} e R_{3b} , ou R_{4a} e R_{4b} podem estar unidos para formar um grupo alquilenodioxo; X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, ou N- R_5 (R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , ou um grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4}); Y representa um átomo de oxigénio, S(O)₁ (1 é um número de 0 a 2), um grupo carbonilo, um grupo carbonilamino, um grupo aminocarbonilo, um grupo sulfonilamino, um grupo aminossulfonilo, NH; Z representa CH ou N; n é um número de 1 a 6; e m é um número de 2 a 6) ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco terapêutico para tratamento da dislipidemia que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco terapêutico para a diabetes que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco terapêutico para complicações da diabetes que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco terapêutico para inflamação que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona um fármaco terapêutico para doenças cardíacas que compreende, como um princípio activo, um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto representado pela fórmula (1) atrás ou um seu sal e um transportador farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também proporciona a utilização, para o fabrico de um medicamento, de um composto representado pela fórmula (1) atrás ou de um seu sal.

É também descrito um composto para utilizar no tratamento de uma doença seleccionada do grupo composto por dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações da diabetes, inflamação e doenças cardíacas, tratamento esse que compreende

a administração de uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula (1) atrás, ou de um seu sal, a um indivíduo com sua necessidade.

Os compostos da presente invenção proporcionam um efeito de activação selectiva do PPAR α , entre os outros PPAR, e são úteis como fármacos terapêuticos para prevenir e/ou tratar, sem causar aumento de peso corporal ou obesidade, condições patológicas como dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações da diabetes, inflamação e doenças cardíacas.

DESCRIÇÃO SUCINTA DOS DESENHOS

A Fig. 1 mostra o factor de activação do composto do Exemplo 1 para cada isoforma dos PPAR.

A Fig. 2 mostra o factor de activação do composto do Exemplo 2 para cada isoforma dos PPAR.

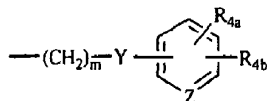
A Fig. 3 mostra o factor de activação do composto A para cada isoforma dos PPAR.

A Fig. 4 mostra o factor de activação do composto B para cada isoforma dos PPAR.

A Fig. 5 mostra o factor de activação do Composto C para cada isoforma dos PPAR.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como é evidente pela Fórmula (1), os compostos da presente invenção caracterizam-se por ter uma estrutura onde um grupo



está ligado a um átomo de azoto. Até à presente invenção, o facto de um composto, com a estrutura descrita atrás, activar selectivamente o PPAR α era desconhecido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} na fórmula (1) são um átomo de halogénio, o átomo de halogénio pode ser flúor, cloro, ou bromo, com flúor e cloro sendo preferidos.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , R_{4b} , ou R_5 são um grupo alquilo C_{1-4} , o grupo alquilo pode ser metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ou butilo. Destes, o metilo é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} são um grupo alcoxi C_{1-4} , o grupo alcoxi pode ser metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, ou butoxi. Destes, o metoxi é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} são um grupo alquilcarboniloxi C_{1-4} , o grupo alquilcarboniloxi pode ser metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, *n*-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, ou butilcarboniloxi. Destes, o metilcarboniloxi é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} são um grupo di-alquilamino (C_{1-4}), o grupo dialquilamino pode ser dimetilamino, dietilamino, ou diisopropilamino. Destes, o dimetilamino é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} são um grupo alquilsulfoniloxi C_{1-4} , o grupo alquilsulfoniloxi pode ser metilsulfoniloxi ou etilsulfoniloxi. Destes, o metilsulfoniloxi é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{9a} , R_{4b} , ou R_5 são um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , o grupo alquilsulfonilo pode ser um grupo metilsulfonilo ou etilsulfonilo. Destes, o metilsulfonilo é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{9b} são um grupo alquilsulfinilo C_{1-4} , o grupo alquilsulfinilo pode ser metilsulfinilo ou etilsulfinilo. Destes, o metilsulfinilo é especialmente preferido.

Quando R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} , ou R_{4b} são um grupo alquiltio C_{1-4} , o grupo alquiltio pode ser metiltio ou etiltio. Destes, o metiltio é especialmente preferido.

Entre os exemplos do grupo alquilenodioxí formado pela ligação de R_{3a} com R_{3b} , ou pela ligação de R_{4a} com R_{4b} , constam metilenodioxí e etilenodioxí. Destes, o metilenodioxí é especialmente preferido.

Quando R_5 é um grupo alquiloxicarbonilo C_{1-4} , o grupo alquiloxicarbonilo pode ser metiloxicarbonilo ou etiloxicarbonilo. Destes, o metiloxicarbonilo é especialmente preferido.

Em relação a R_1 e R_2 , os seguintes casos são especialmente preferidos: são ambos átomos de hidrogénio; são ambos grupos metilo; um é um grupo metilo e o outro é um átomo de hidrogénio; ou um é um grupo etilo e o outro é um átomo de hidrogénio.

X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, ou N- R_5 , com um átomo de oxigénio sendo preferido. Y representa um átomo de oxigénio, $S(O)_1$, um grupo carbonilo, um grupo carbonilamino, um grupo aminocarbonilo, um grupo sulfonilamino, um grupo aminossulfonilo ou NH. Destes, um átomo de oxigénio é preferido. Z representa CH ou N, com CH sendo preferido. l é um número de 0 a 2, com o número 2 sendo preferido. n é um número de 1 a 6, com um número de 1 a 3 sendo preferido. m é um número de 2 a 6, com um número de 2 a 4 sendo preferido e 2 ou 3 sendo especialmente preferidos.

Entre os exemplos de sais dos compostos representados pela fórmula (1) da presente invenção constam sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e de potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e sais de magnésio; sais de bases orgânicas, tais como sais de amónio e sais de triálquilamina; sais de ácidos minerais, tais como sais do ácido clorídrico e do ácido sulfúrico; e sais de ácidos orgânicos, tais como sais do ácido acético.

O composto da presente invenção pode assumir a forma de um solvato, tal como um hidrato, ou um isómero geométrico (cis, trans) ou um isómero óptico. Estes isómeros estão também abrangidos pelo âmbito da presente invenção.

Entre os compostos da presente invenção, os exemplos preferidos devido à sua selectividade elevada para o PPAR α , incluem os seguintes compostos ou seus sais:

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-fluorofenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-2-(4-clorofenoxi)etil)-aminoetil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-2-(4-fluorofenoxi)etil)-aminoetil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxi]propiónico,

ácido 3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxiacético,

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxi]butírico,

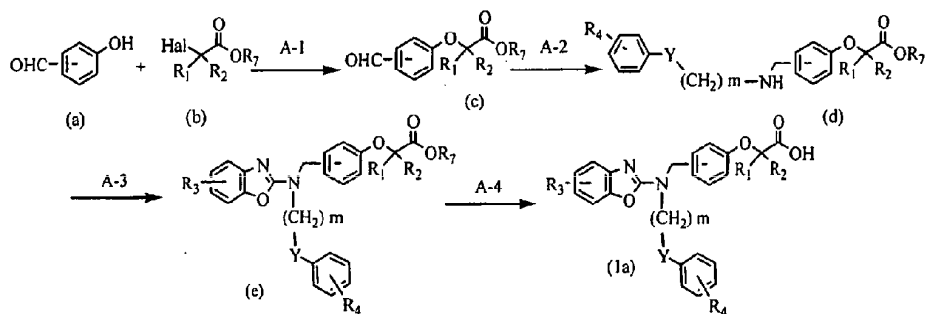
ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]propiónico,

Os compostos da presente invenção podem ser obtidos de acordo com, por exemplo, os seguintes métodos de produção descritos nos esquemas reaccionais A a K. (nos seguintes esquemas, R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R_{4a}, R_{4b}, R₅, m, n, X, Y e z têm o mesmo significado como descrito acima; R₆ representa um substituinte que pode proteger os grupos hidroxilo, tal como um grupo alquilo C₁₋₄ e um grupo trialquilsililo (ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc.)"). R₇ representa um grupo alquilo C₁₋₄. R₃

representa R_{3a} e R_{3b} . R_4 representa R_{4a} e R_{4b} . Hal representa um átomo de halogénio; e p é 1 ou 2).

Esquema reaccional A



O método de produção representado pelo esquema reaccional A inclui as seguintes etapas: um composto de fenol (a) é feito reagir com éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico (b), para se obter um composto de aldeído (c). O composto de aldeído (c) é feito reagir com um composto de amina, seguido de redução. O composto amino assim obtido (d) é feito reagir com 2-halobenzoxazol, para se obter um composto de éster (e). E o composto de éster (e) é submetido a hidrólise, para assim se obter o composto (1a) da presente invenção.

O primeiro passo (A-1) é levado a cabo do seguinte modo. Um composto de fenol (a) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade requerida de uma base inorgânica, como carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3) ou carbonato de cézio (Cs_2CO_3), ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletamina. Adiciona-se também a quantidade requerida de éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico (b), tal como éster do ácido 2-bromoisobutírico, éster do ácido 2-bromo-*n*-butírico ou éster do ácido 2-bromopropiónico, e a mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas. O éster é adequadamente seleccionado entre ésteres *tert*-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

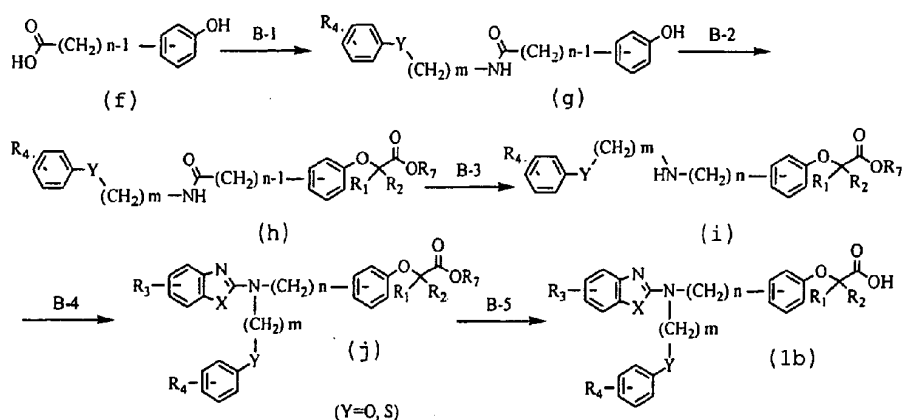
Na segunda etapa (A-2), o composto de aldeído (c) é dissolvido num solvente, como 1,2-dicloroetano, clorofórmio, diclorometano, DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. A seguir, um composto de amina devidamente seleccionado e um ácido, tal como ácido acético, são adicionados, seguido de redução com um agente redutor, como triacetoxiboro-hidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). A reacção é realizada por agitação da mistura, sob refrigeração ou à temperatura ambiente, desde algumas horas até 24 horas (numa atmosfera de gás inerte, se necessário).

A terceira etapa (A-3) é levada a cabo da seguinte maneira. O composto de amina inicial (d) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Um 2-halobenzoxazol, como o 2-clorobenzoxazol, é adicionado na presença da quantidade requerida de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A quarta etapa (A-4) é realizada do seguinte modo. Quando se utiliza na primeira etapa um éster metílico, éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida da quarta etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Acrescenta-se uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com um ácido, tal como o ácido clorídrico. Por outro lado, quando na primeira etapa se utiliza um éster *tert*-butilico ou qualquer éster facilmente decomposto por um ácido, o composto de éster resultante, que serve de composto de

partida da quarta etapa, é dissolvido num solvente, como o diclorometano ou o clorofórmio, seguido da adição de um ácido, como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema reaccional B



O método de produção representado pelo esquema reaccional B inclui as seguintes etapas: o ácido carboxílico de partida (f) é feito reagir com uma amina, para se obter o composto de amidofenol (g). O composto de amidofenol (g) é feito reagir com éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico (b), para se obter o composto de amida (h). O composto de amida (h) é quimicamente reduzido, para se obter um composto amino secundário (i). O composto amino secundário (i) é feito reagir com um 2-halobenzoazol, para se obter o composto de éster (j). E o composto de éster (j) é submetido a hidrólise, para se obter o composto (1b) da presente invenção.

A primeira etapa (B-1) é levada a cabo do seguinte modo. O ácido carboxílico (f) de partida é dissolvido num solvente, como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, ou numa mistura de solventes devidamente seleccionados. Uma amina devidamente seleccionada é dissolvida no solvente e a quantidade requerida de um agente de condensação, como diciclo-hexilcarbodiimida, ou uma carbodiimida solúvel em água (WSC·HCl) (por exemplo, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) é

adicionada à mistura sob refrigeração. A seguir, conforme necessário, adiciona-se um composto tal como 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) ou dimetilaminopiridina. A mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A segunda etapa (B-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de fenol (g) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade requerida de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A seguir, a quantidade requerida de éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, tal como éster do ácido 2-bromoisobutírico, éster do ácido 2-bromo-*n*-butírico ou éster do ácido 2-bromopropiónico, é adicionada e a mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas. O éster é adequadamente escolhido entre ésteres terciários, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

A terceira etapa (B-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amida de partida (h) é dissolvido num solvente, tal como THF ou dioxano. A seguir, se necessário, numa atmosfera de gás inerte, acrescenta-se a quantidade necessária de um agente redutor, como o complexo borano-tetra-hidrofurano ($BH_3 \cdot THF$), e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente ou sob aquecimento, entre algumas horas e 24 horas.

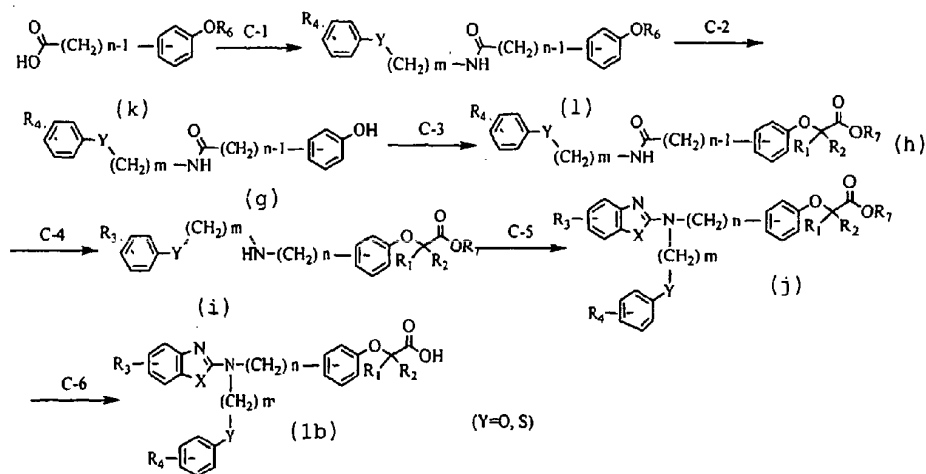
A quarta etapa (B-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amina secundária inicial (i) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se um 2-halobenzoazol, como o 2-clorobenzoxazol, na presença da quantidade requerida de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde

algumas horas até 24 horas (numa atmosfera de gás inerte, se necessário).

A quinta etapa (B-5) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na segunda etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida da quinta etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. Após conclusão da reacção, a mistura reaccional é acidificada com, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na segunda etapa se utiliza um éster *terc*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster resultante, que serve como composto de partida da quinta etapa, é dissolvido num solvente, tal como diclorometano ou clorofórmio, seguido da adição de um ácido, como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema reaccional C

O método de produção representado pelo Esquema Reaccional C



inclui as seguintes etapas: um ácido carboxílico (k) é feito reagir com uma amina, para se obter um composto de amida (l). O grupo de protecção do hidroxilo é removido do composto de amida (l), para se obter um composto de fenol (g). O composto de fenol (g) é feito reagir com éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico e o composto resultante é reduzido, para se obter um composto amino (i). O composto de amina (i) é feito reagir com um 2-halobenzoazol e o composto resultante é submetido a hidrólise, para se obter o composto da presente invenção.

A primeira etapa (C-1) é levada a cabo do seguinte modo. O ácido carboxílico de partida (k) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo ou uma mistura de solventes devidamente seleccionados entre estes. Uma amina devidamente seleccionada é dissolvida no solvente e a quantidade requerida de um reagente, como diciclo-hexilcarbodiimida ou WSC·HCl, é adicionada à mistura, sob refrigeração. A seguir, conforme necessário, adiciona-se um composto como HOBt ou dimetilaminopiridina. A mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A segunda etapa (C-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amida (l) preparado na primeira etapa é dissolvido num solvente como diclorometano, clorofórmio ou clorobenzeno. A seguir, acrescenta-se um ácido de Lewis, como tribrometo de boro ou cloreto de alumínio, e a mistura é agitada sob refrigeração ou próximo do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas. Se $R_6=H$, não é necessária a reacção da segunda etapa.

A terceira etapa (C-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de fenol (g) é dissolvido em solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade necessária de uma base inorgânica, como carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3) ou carbonato de cézio

(Cs_2CO_3), ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A seguir, adiciona-se a quantidade necessária de éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, tal como éster do ácido 2-bromoisobutírico, éster do ácido 2-bromo-*n*-butírico ou éster do ácido 2-bromopropiônico e a mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas. O éster é adequadamente escolhido entre ésteres terciários, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

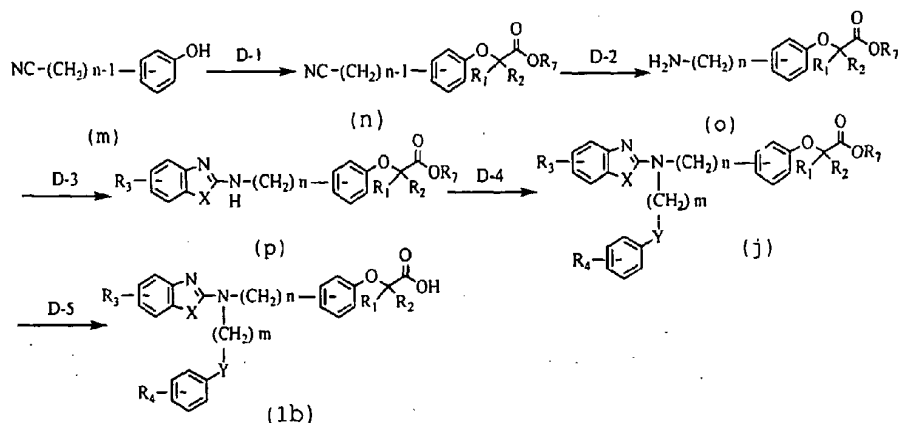
A quarta etapa (C-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amida de partida (h) é dissolvido num solvente como THF ou dioxano. A seguir, se necessário, sob uma atmosfera de gás inerte, adiciona-se a quantidade necessária de um agente redutor, como o complexo borano-tetra-hidrofurano ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$), e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente ou sob aquecimento, entre algumas horas e 24 horas.

A quinta etapa (C-5) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amina inicial (i) é dissolvido em solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se um 2-halobenzoazol, como o 2-clorobenzoxazol, na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A sexta etapa (C-6) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na terceira etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida na sexta etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir,

desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na terceira etapa se utiliza um éster *terc*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster resultante, que serve como composto de partida na sexta etapa, é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, seguido pela adição de um ácido como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema reaccional D



O método de produção representado pelo esquema reaccional D inclui as seguintes etapas: um composto de fenol (m) é feito reagir com éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, para se obter o composto ciano (n); o composto ciano (n) é reduzido para se obter o composto amino (o); o composto amino (o) é feito reagir com um 2-halobenzoazol, para se obter o composto amino (p); e o composto amino (p) é feito reagir com um halogeneto; e o composto de reacção é sujeito a hidrólise, para se obter o composto (1b) da presente invenção.

A primeira etapa (D-1) é levada a cabo do seguinte modo. Um composto de fenol (m) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade necessária de uma base inorgânica, como carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3) ou carbonato de cézio (Cs_2CO_3), ou de uma

base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A seguir, adiciona-se a quantidade necessária de éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, tal como éster do ácido 2-bromoisobutírico, éster do ácido 2-bromo-*n*-butírico ou éster de ácido 2-bromopropiônico, e a mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas. O éster é devidamente escolhido entre ésteres *terc*-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

A segunda etapa (D-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto ciano de partida (n) é dissolvido num solvente como THF ou dioxano. A seguir, se necessário, sob uma atmosfera de gás inerte, acrescenta-se a quantidade necessária de um agente redutor, como o complexo borano-tetra-hidrofurano ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, ou sob aquecimento, entre algumas horas e 24 horas.

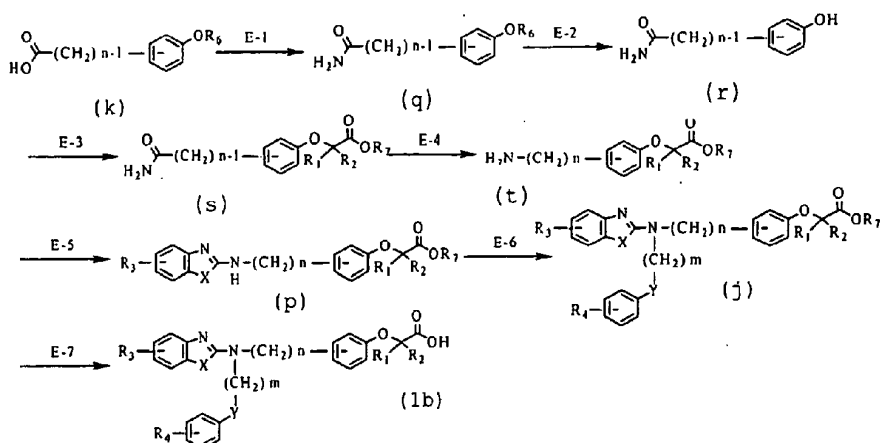
A terceira etapa (D-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino inicial (o) é dissolvido em solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Um 2-halobenzoazol, tal como 2-clorobenzoxazol, é adicionado na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A quarta etapa (D-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amina inicial (p) é dissolvido num solvente inerte, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Um halogeneto devidamente seleccionado é adicionado na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou uma de base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura

próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas.

A quinta etapa (D-5) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na primeira etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida na quinta etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir, entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. Após conclusão da reacção, a mistura reaccional é acidificada com, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na primeira etapa se utiliza um éster *terc*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster resultante, que serve como composto de partida na quinta etapa, é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, seguido pela adição de um ácido como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema reaccional E



O método de produção representado pelo Esquema Reaccional E inclui as seguintes etapas: o ácido carboxílico de partida (k) é feito reagir com amoníaco ou um sal de amónio,

para se obter um composto de amida (q); o grupo de protecção do hidroxilo é removido do composto de amida (q), para se obter um composto de fenol (r); o composto de fenol (r) é feito reagir com éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, para se obter um composto de amida (s); o composto de amida (s) é reduzido para se obter um composto amino (t); o composto amino (t) é feito reagir com um 2-halobenzoazol, para se obter um composto amino (p); o composto amino (p) é feito reagir com um halogeneto, para se obter um composto amino (j); e o composto amino (j) é submetido a hidrólise, pela qual o composto (1b) da presente invenção é obtido.

A primeira etapa (E-1) é levada a cabo do seguinte modo. O ácido carboxílico de partida (k) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, ou numa mistura de solventes devidamente seleccionados entre estes. Acrescenta-se uma base inorgânica, como carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3) ou carbonato de cézio (Cs_2CO_3), ou uma base orgânica, como trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina. Um anidrido, como dicarbonato de *terc*-butilo, é adicionado à mistura, seguido por agitação entre vários minutos e 3 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente. Acrescenta-se amoníaco ou um sal de amónio (por exemplo, hidrogenocarbonato de amónio). A mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

A segunda etapa (E-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amida (q) preparado na primeira etapa é dissolvido num solvente como diclorometano, clorofórmio ou clorobenzeno, conforme necessário. A seguir, acrescenta-se um ácido de Lewis, como tribrometo de boro ou cloreto de alumínio, e a mistura é agitada sob refrigeração, ou próximo do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas. Se $R_6=H$, não é necessária a reacção da segunda etapa.

A terceira etapa (E-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de fenol (r) é dissolvido num solvente como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade

necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A seguir, a quantidade necessária de éster de um ácido 2-haloalquilcarboxílico, tal como éster do ácido 2-bromoisobutírico, éster do ácido 2-bromo-*n*-butírico, ou éster do ácido 2-bromopropiónico é adicionada, e a mistura resultante é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas. O éster é devidamente escolhido entre ésteres *terc*-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

A quarta etapa (E-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de amida de partida (s) é dissolvido num solvente como THF ou dioxano. A seguir, se necessário sob uma atmosfera de gás inerte, acrescenta-se a quantidade necessária de um agente redutor, como o complexo borano-tetra-hidrofurano ($BH_3 \cdot THF$), e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente ou sob aquecimento, entre algumas horas e 24 horas.

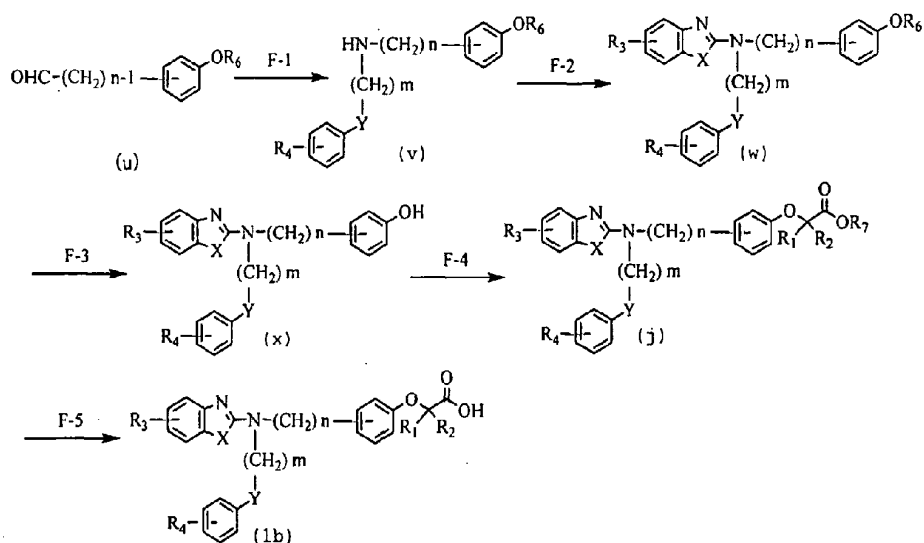
A quinta etapa (E-5) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino inicial (t) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se um 2-halobenzoazol, como o 2-clorobenzoxazol, na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A sexta etapa (E-6) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino inicial (p) é dissolvido num solvente inerte, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Um halogeneto devidamente seleccionado é adicionado na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma

temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas.

A sétima etapa (E-7) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na terceira etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida na sétima etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com um ácido, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na terceira etapa se utiliza um éster terc-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster resultante, que serve como composto de partida na sétima etapa, é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, seguido pela adição de um ácido como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema reaccional F



O método de produção representado pelo Esquema Reaccional F inclui as seguintes etapas: o composto de aldeído inicial (u) é feito reagir com um composto de amina, seguido de redução; o composto amino assim obtido (v) é feito reagir com um 2-halobenzoazol, para se obter o composto (w); o grupo de protecção do hidroxilo é removido do composto (w), para se obter um composto de fenol (x); o composto de fenol é feito reagir com éster do ácido 2-hidroxicarboxílico, para se obter um composto (j); e o composto (j) é submetido a hidrólise, para se obter o composto (1b) da presente invenção.

A primeira etapa (F-1) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de aldeído inicial (u) é dissolvido num solvente como 1,2-dicloroetano, clorofórmio, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano ou acetonitrilo. A seguir, um composto de amina devidamente seleccionado e um ácido, como o ácido acético, são adicionados, seguido de redução com um agente redutor, como o triacetoxiboro-hidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). A reacção é realizada por agitação da mistura, sob refrigeração ou à temperatura ambiente, entre algumas horas e 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A segunda etapa (F-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino (v) preparado na primeira etapa é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se um 2-halobenzoazol, como o 2-clorobenzoxazol, na presença da quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A terceira etapa (F-3) é levada a cabo do seguinte modo. No caso de R_6 formar um éster (por exemplo, $\text{CH}_3\text{CO}-$) que é facilmente hidrolisado com uma base, o composto (w) é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base,

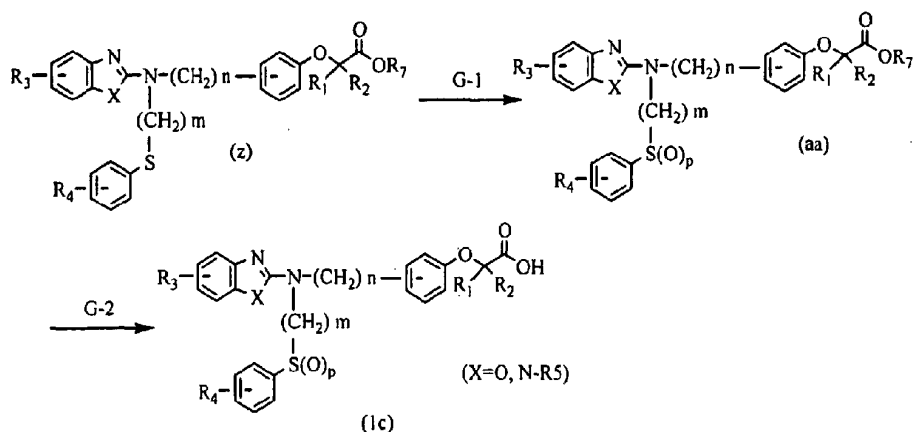
tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou carbonato de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é neutralizada ou acidificada com ácido, tal como uma solução aquosa de cloreto de amónio ou ácido clorídrico diluído. No caso de o éster ser facilmente decomposto por um ácido, como é caso de um éster com uma fracção de metoximetilo, o composto (w) é dissolvido num solvente, como diclorometano ou clorofórmio, e um ácido como o ácido clorídrico é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente. No caso de R_6 ser um grupo sililo, como o *terc*-butildimetilsililo, o composto (w) é dissolvido num solvente como THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano ou clorofórmio, e um composto de flúor, como o fluoreto de tetrabutílamónio, é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e próximo da temperatura de ebulição do solvente. Neste caso, a reacção pode efectuar-se dissolvendo o composto (w) num solvente, como DMF, etanol ou metanol, adicionando uma base como carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidróxido de lítio à solução, e agitando a mistura entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente.

A quarta etapa (F-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de fenol (x) obtido na terceira etapa e um éster do ácido 2-hidroxicarboxílico, como 2-hidroxibutirato de *terc*-butilo ou lactato de etilo, são dissolvidos num solvente como THF, dioxano, acetonitrilo ou tolueno. Conduzindo a reacção sob condições de Mitsunobu, a solução é agitada a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas. Em alternativa, dissolve-se um éster do ácido 2-hidroxicarboxílico, como 2-hidroxibutirato de *terc*-butilo ou lactato de etilo, num solvente como THF, dioxano,

acetonitrilo, tolueno ou DMF. A seguir, acrescenta-se uma base inorgânica ou uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. Depois, adiciona-se um cloreto de sulfonilo, como cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de p-toluenossulfonilo. A mistura resultante e o composto de fenol (x) produzido na terceira etapa são misturados entre si, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração com gelo ou a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. O éster é devidamente escolhido entre ésteres *terc*-butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos, etc.

A quinta etapa (F-5) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na quarta etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante, que serve como o composto de partida na quinta etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na quarta etapa se utiliza um éster *terc*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster resultante, que serve como composto de partida na quinta etapa é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, seguido pela adição de um ácido como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esta via sintética permite sintetizar os compostos (1b), mesmo quando R_6 é um átomo de hidrogénio. Neste caso ($R_6 = H$), não é necessário o processo do terceiro passo F-3.

Esquema Reaccional G

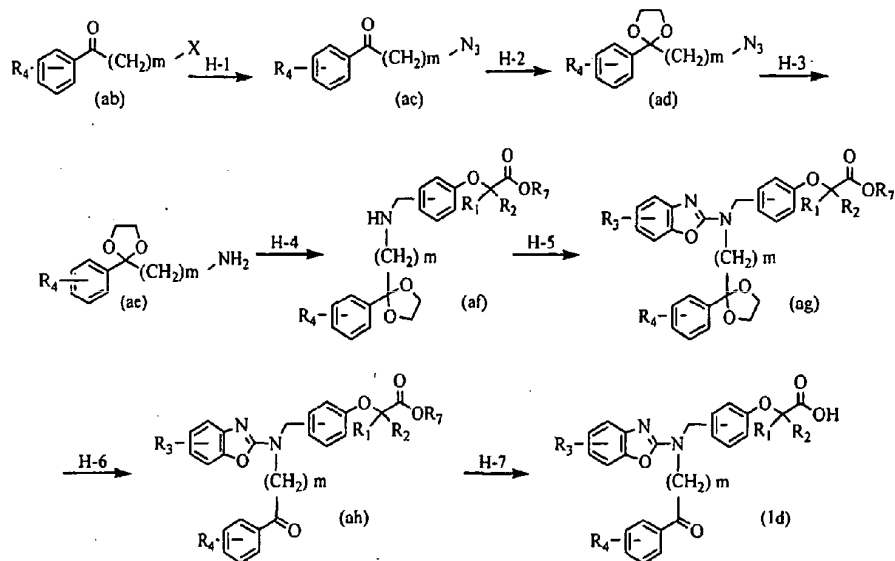
O método de produção representado pelo Esquema Reaccional G inclui as seguintes etapas: o composto (z) obtido durante o Esquema Reaccional A é oxidado; e o composto oxidado é submetido a hidrólise, para se obter o composto (1c) da presente invenção.

A primeira etapa (G-1) é levada a cabo do seguinte modo. O composto (z) produzido na quarta etapa do Esquema Reaccional A é dissolvido num solvente, como clorofórmio ou diclorometano. A seguir, o composto (z) é oxidado com um peróxido, como ácido m-cloroperbenzóico ou H₂O₂, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

A segunda etapa (G-2) é levada a cabo do seguinte modo. No caso de R₇ formar um éster metílico, éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster resultante é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Acrescenta-se uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com um ácido, como o ácido clorídrico. Por outro lado, no caso de R₇ formar um éster *tert*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por um ácido, o composto de éster

resultante é dissolvido num solvente, como diclorometano ou clorofórmio, seguido da adição de um ácido, como o ácido trifluoroacético, e a mistura é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema Reaccional H



O método de produção representado pelo Esquema Reaccional H inclui as seguintes etapas: um halogeneto (ab) é feito reagir com azida de sódio, para se obter um composto de azida (ac); a porção carbonilo no composto de azida (ac) é protegida com um composto, tal como acetal, para se obter um composto de acetal (ad); o composto de acetal (ad) é reduzido para se obter um composto de amina (ae); o composto de amina (ae) é transformado num composto (ag) de maneira semelhante à descrita nos Esquemas Reaccionais (A-2) e (A-3); o composto (ag) é transformado num composto ceto (ah) através de desprotecção; e o composto ceto (ah) é submetido a hidrólise, para se obter o composto (d-1) do presente invenção.

A primeira etapa (H-1) é levada a cabo do seguinte modo. Um halogeneto (ab) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se a quantidade necessária de azida de sódio, e a mistura resultante é agitada a uma temperatura entre a temperatura

ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A segunda etapa (H-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de azida (ac) é dissolvido num solvente, como benzeno, tolueno, clorofórmio ou diclorometano. Na presença de um catalisador ácido, como o ácido p-toluenossulfónico ou o p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS), a solução é feita reagir com etileno glicol sob agitação, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. O grupo protector da fracção de carbonilo não está limitado a um grupo etilenodioxí, e um alcanodiol adequado pode ser usado para proteger o grupo carbonilo.

A terceira etapa (H-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de acetal (ad) é dissolvido numa mistura de um solvente, como THF ou 1,4-dioxano, e água ou uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Acrescenta-se a quantidade necessária de uma triarilfosfina, como trifenilfosfina, e a mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas.

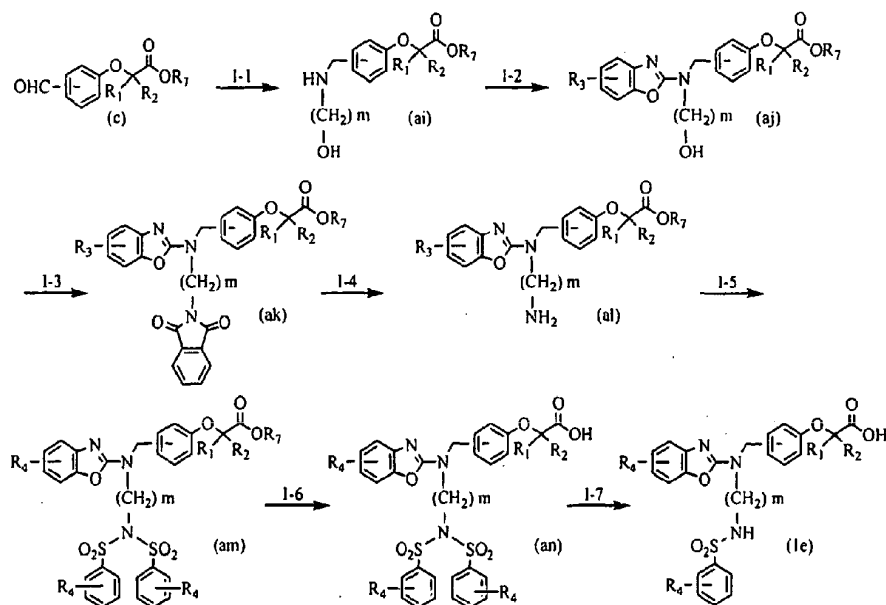
A quarta etapa (H-4) é levada a cabo de forma semelhante à descrita no Esquema Reaccional (A-2).

A quinta etapa (H-5) é levada a cabo de forma semelhante à descrita no Esquema Reaccional (A-3).

A sexta etapa (H-6) é levada a cabo do seguinte modo. O composto resultante (ag) obtido na quinta etapa é dissolvido num solvente, como dioxano, THF ou acetona. Acrescenta-se a quantidade necessária de um ácido, como PPTS ou ácido clorídrico, e a mistura é deixada a reagir a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas.

A sétima etapa (H-7) é levada a cabo do seguinte modo. Quando na quarta etapa se utiliza um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto ceto (ah), que serve como o composto de partida da sétima etapa, é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, é adicionada e a mistura é deixada a reagir, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com um ácido, por exemplo, ácido clorídrico. Por outro lado, quando na quarta etapa se utiliza um éster terc-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto ceto, que serve como composto de partida na sétima etapa, é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, seguido pela adição de um ácido como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Esquema Reaccional I



O método de produção representado pelo Esquema Reaccional I inclui as seguintes etapas: o composto de aldeído (c) produzido no Esquema Reaccional (A-1) é feito reagir com um aminoálcool e a mistura reaccional é reduzida para se obter um composto de aminoálcool (ai); o composto de aminoálcool (ai) é feito reagir com um 2-halobenzoxazol, para se obter um composto de álcool (aj); ftalimida de potássio é introduzida no composto de álcool (aj); o composto resultante é feito reagir com hidrazina, para se obter um composto amino (al); o composto amino (al) é transformado num composto de sulfonamida (am); o composto de sulfonamida (am) é hidrolisado e o resultante composto é submetido a hidrólise, para se obter o composto (1e) da presente invenção.

A primeira etapa (I-1) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de aldeído (c) é dissolvido num solvente como 1,2-dicloroetano, clorofórmio, diclorometano, DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. A seguir, acrescenta-se um aminoálcool devidamente seleccionado e um ácido, como o ácido acético, e reduz-se com um agente redutor, como o triacetoxiboro-hidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$). A reacção é realizada por agitação da mistura, sob refrigeração ou à temperatura ambiente, entre algumas horas e 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A segunda etapa (I-2) é levada a cabo da seguinte maneira. O composto de aminoálcool (ai) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano ou acetonitrilo. Acrescenta-se um 2-halobenzoxazol, como o 2-clorobenzoxazol, na presença de uma quantidade necessária de uma base inorgânica, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. A mistura reaccional é agitada a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, desde algumas horas até 24 horas (sob uma atmosfera de gás inerte, se necessário).

A terceira etapa (I-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de álcool (aj) é dissolvido num solvente, como DMF,

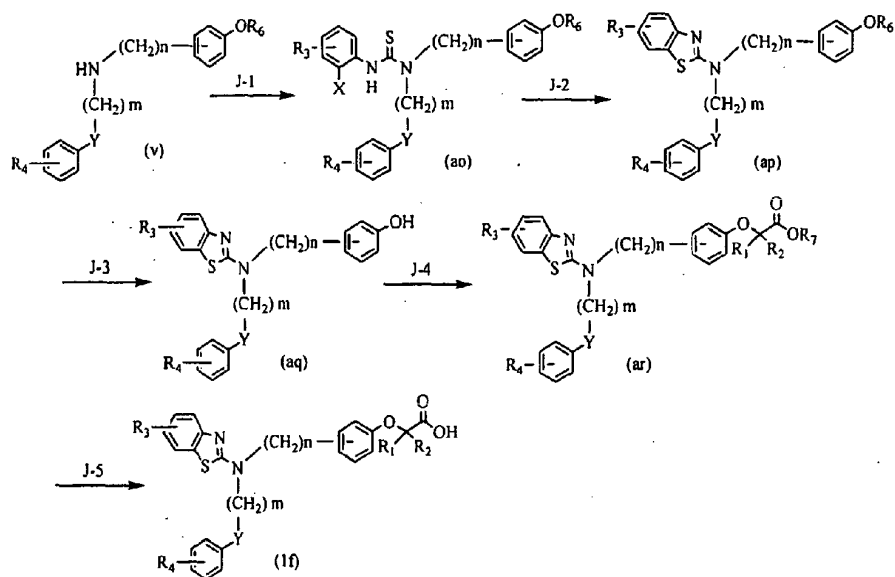
THF, dioxano, acetonitrilo ou tolueno. A seguir, acrescenta-se ftalimida de potássio. A reacção é conduzida sob condições de Mitsunobu, a mistura é agitada a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A quarta etapa (I-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de ftalimida (ak) é dissolvido num solvente, como metanol, etanol ou isopropanol. A seguir, acrescenta-se hidrazina e a mistura é agitada, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A quinta etapa (I-5) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino (al) é dissolvido num solvente, como DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF ou clorofórmio. Acrescenta-se cloreto de arilsulfonilo na presença de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina, ou uma base inorgânica, como Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 . A mistura reaccional é agitada sob refrigeração ou próximo do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

A sexta etapa (I-6) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de sulfonamida (am) é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio. A seguir, adiciona-se um ácido, como o ácido trifluoroacético, e a mistura resultante é agitada entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

A sétima etapa (I-7) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de ácido carboxílico (an) é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. A seguir, acrescenta-se uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa, e a mistura é agitada sob refrigeração, ou entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, entre algumas horas e 24 horas.

Esquema Reaccional J

O método de produção representado pelo Esquema Reaccional J inclui as seguintes etapas: o composto (v) produzido na etapa reaccional F-1 é feito reagir com um 2-halofenilisotiocianato, para se obter um composto de tioureia (ao); o composto de tioureia (ao) é feito reagir com paládio, para se obter um composto de benzotiazol (ap); o composto de benzotiazol (ap) é transformado num composto de fenol (aq), que, em seguida, é transformado num composto de éster (ar); o composto de éster (ar) é submetido a hidrólise, para se obter o composto (lf) da presente invenção.

A primeira etapa (J-1) é levada a cabo do seguinte modo. O composto (v) produzido na etapa reaccional F-1 é dissolvido num solvente, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo ou clorofórmio, adiciona-se um 2-halofenilisotiocianato à solução, seguido por agitação da mistura, desde algumas horas até 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente. Entre os exemplos de halogéneo constam o bromo e o iodo.

A segunda etapa (J-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de tioureia (ao) é dissolvido num solvente como THF, dioxano, DMF, tolueno, ou diclorometano e um catalisador de

paládio, como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e, se necessário, um ligante devidamente seleccionado, como dppf, dppp, dppe ou Ph_3P , são adicionados à solução, seguido de agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente (numa atmosfera de gás inerte, se necessário).

A terceira etapa (J-3) é levada a cabo do seguinte modo. No caso de R_6 formar um éster qualquer (por exemplo, $\text{CH}_3\text{CO}-$) que é facilmente hidrolisado por uma base, o composto (ap) é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF; uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou carbonato de potássio, ou uma sua solução aquosa é adicionada. A mistura é deixada a reagir entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é neutralizada ou acidificada com ácido, tal como uma solução aquosa de cloreto de amónio ou diluída de ácido clorídrico. No caso de R_6 formar um éster metoximetílico, ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto (ap) é dissolvido num solvente, como diclorometano ou clorofórmio, e um ácido, como o ácido clorídrico, é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente. No caso de R_6 ser um grupo sililo, como *terc*-butildimetilsililo, o composto (ap) é dissolvido num solvente como THF, dioxano, acetonitrilo, diclorometano ou clorofórmio, e um composto de flúor, como fluoreto de tetrabutylamónio, é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e próximo da temperatura de ebulição do solvente. Neste caso, a reacção pode efectuar-se dissolvendo o composto (ap) num solvente, como DMF, etanol ou metanol, adicionando uma base como carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidróxido de lítio à solução, e agitando a mistura entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente.

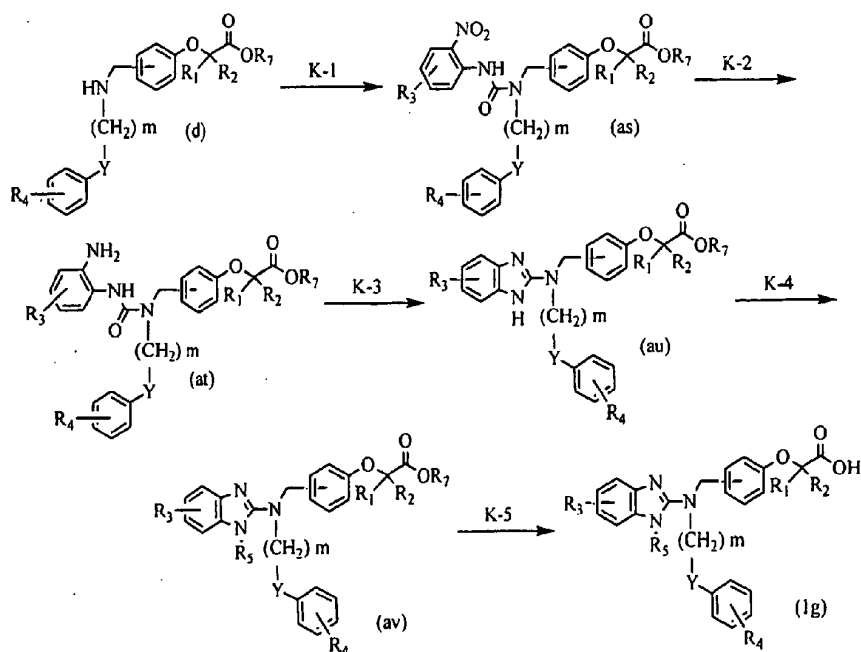
A quarta etapa (J-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de fenol inicial (aq) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo ou tolueno e, em seguida, é feito reagir com um éster do ácido 2-hidroxicarboxílico, tal como um éster do ácido láctico ou um éster do ácido 2-hidroxibutírico, sob condições de Mitsunobu. Em alternativa, um grupo de saída, como um grupo de metanossulfonilo ou um grupo de p-toluenossulfonilo, é introduzido no composto de fenol de partida (aq) e o produto é feito reagir com éster do ácido 2-hidroxilcarboxílico, sob agitação, desde algumas horas até 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, na presença de uma base inorgânica, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina. Em alternativa, o composto de fenol de partida (aq) é dissolvido num solvente, como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo ou tolueno, e a solução é feita reagir com um éster de um ácido 2-halocarboxílico, como 2-bromopropionato de etilo ou 2-bromobutirato de etilo, entre algumas horas e 24 horas, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, na presença de uma base inorgânica, como Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , ou de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina.

A quinta etapa (J-5) é levada a cabo do seguinte modo. No caso de R_7 formar um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto de éster é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou uma sua solução aquosa é adicionada. A mistura é deixada a reagir entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é acidificada com ácido, tal como uma solução aquosa de ácido clorídrico. No caso de R_7 formar um éster tert-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por ácido, o composto de éster é dissolvido num solvente, como diclorometano ou

clorofórmio, e um ácido, como ácido trifluoracético, é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

Note-se que, quando o Esquema Reaccional J é empregue, o composto desejado (1f) pode ser produzido a partir de um composto de partida (v), no qual R_6 é um átomo de hidrogénio. Neste caso, a terceira etapa (J-3) não é necessária.

Esquema Reaccional k



O método de produção representado pelo Esquema Reaccional K inclui as seguintes etapas: um composto amino (d) obtido durante o Esquema Reaccional A é feito reagir com 2-nitrofenilisocianato para se obter um composto nitro (as); o composto nitro é reduzido para se obter um composto de ureia (at); o composto de ureia (at) é feito reagir com um ácido, para se obter um composto de éster (au); se necessário, o composto de éster (au) é feito reagir com um halogeneto para se obter um composto N-substituído (av); e o composto (av) é hidrolisado para se obter o composto (1g) da presente invenção.

A primeira etapa (K-1) é levada a cabo do seguinte modo. O composto amino (d) é dissolvido num solvente como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetra-hidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo ou clorofórmio e uma quantidade necessária de 2-nitrofenilisocianato, que pode ter um substituinte, é adicionada à solução, seguido de agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente.

A segunda etapa (K-2) é levada a cabo do seguinte modo. O composto nitro (as) é dissolvido num solvente como metanol, etanol, acetato de etilo ou dioxano e depois é reduzido com um catalisador metálico, como paládio sobre carbono, sob hidrogénio ou na presença de ácido fórmico.

A terceira etapa (K-3) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de ureia de partida (at) é dissolvido num solvente como clorofórmio ou tolueno, e a solução é agitada entre algumas horas e 24 horas, na presença de uma quantidade necessária de um ácido, como oxícloreto de fósforo, tricloreto de fósforo ou pentacloreto de fósforo, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e próximo da temperatura de ebulição do solvente.

A quarta etapa (K-4) é levada a cabo do seguinte modo. O composto de éster (UA) é dissolvido num solvente, como DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano ou THF, e a solução é feita reagir com um haloalcano, como o iodometano, com um cloreto de sulfonilo, como o cloreto de metanossulfonilo, ou com um composto semelhante, sob agitação, entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, na presença de uma base orgânica, como trietilamina ou diisopropiletilamina, ou uma base inorgânica, como Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 .

A quinta etapa (K-5) é levada a cabo do seguinte modo. No caso de R_7 formar um éster metílico, um éster etílico ou qualquer éster facilmente hidrolisado por uma base, o composto

substituído em N (av) é dissolvido num solvente como metanol, etanol ou THF. Uma base como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio ou uma solução aquosa sua é adicionada. A mistura é deixada a reagir entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou a uma temperatura entre a temperatura ambiente e uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. No fim da reacção, a mistura reaccional é acidificada com um ácido como o ácido clorídrico. No caso de R₇ formar um éster *terc*-butílico ou qualquer éster facilmente decomposto por um ácido, o composto (av) é dissolvido num solvente como diclorometano ou clorofórmio, e um ácido, como o ácido trifluoroacético, é adicionado à solução, seguido por agitação da mistura entre algumas horas e 24 horas, sob refrigeração ou à temperatura ambiente. Note-se que, quando R₅ é um átomo de hidrogénio, a quarta etapa (K-4) não é necessária.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser produzidos por qualquer um dos métodos atrás mencionados. Os produtos assim obtidos podem ser purificados, conforme requerido, por métodos de purificação habituais, como recristalização ou cromatografia em coluna. Os compostos podem ser convertidos aos referidos sais ou solvatos desejados, através de um processo de rotina, conforme necessário.

Conforme descrito em relação ao Exemplo de Teste adiante referido, os compostos assim produzidos da presente invenção exercem um efeito de activação selectiva sobre o PPAR α . Assim, estes compostos são úteis como fármacos para prevenir e/ou tratar condições patológicas em mamíferos (incluindo os seres humanos) como dislipidemia, arteriosclerose, diabetes, complicações da diabetes (por exemplo, nefropatia diabética), inflamação e doenças cardíacas, sem provocar aumento de peso ou obesidade.

O composto farmacêutico da presente invenção contém, como um princípio activo, o composto presente (1) ou um seu sal. Não há especiais restrições à forma de administração e esta pode ser adequadamente estabelecida de acordo com a finalidade

do tratamento, e pode ser escolhida entre, por exemplo, formas sólidas orais, formas líquidas orais, injeções, supositórios, preparações externas, soluções oftálmicas, gotas nasais, gotas auriculares e emplastos. Estas formas de administração podem ser produzidas através da mistura do princípio activo com um transportador farmacologicamente aceitável e por quaisquer métodos de preparação conhecidos na arte.

Quando uma forma farmacêutica sólida oral é preparada, o presente composto (1) é misturado com um diluente (e, se necessário, um aditivo, como um ligante, um desagregador, um lubrificante, um corante, um edulcorante ou um aromatizante) e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para deste modo se obter a forma farmacêutica sólida oral, tal como comprimidos, grânulos, pó ou cápsulas. Um aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Entre os exemplos de diluentes constam lactose, cloreto de sódio, glicose, amido, celulose microcristalina e ácido silícico. Os exemplos de ligantes incluem água, etanol, propanol, xarope simples, gelatina liquefeita, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, laca, fosfato de cálcio e polivinilpirrolidona. Os exemplos de desagregadores incluem agar em pó, hidrogenocarbonato de sódio, laurilsulfato de sódio e estearato de monoglicerilo. Entre os exemplos de lubrificantes constam talco purificado, sal de estearato, bórax e polietilenoglicol. Os exemplos de corantes são β -caroteno, sesquióxido de ferro amarelo e caramelo. E entre os exemplos de edulcorantes constam sacarose e casca de laranja.

Quando uma forma farmacêutica líquida para administração por via oral é preparada, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um edulcorante, um tampão, um estabilizante ou conservante, e a mistura resultante é processada através de um método de rotina, para se obter uma forma farmacêutica líquida para administração por via oral, tal como uma solução medicinal interna, xarope ou elixir. Um aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Um exemplo de edulcorante é a sacarose. Exemplos de tampões incluem citrato de sódio. Entre os exemplos de estabilizantes

consta a goma tragacanta. E os exemplos de conservantes incluem o éster p-hidroxibenzoato.

Quando uma injeção é preparada, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um regulador do pH, um estabilizante ou um agente de isotonicidade, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para assim se obter uma injeção, tal como uma injeção subcutânea, uma injeção intramuscular ou uma injeção intravenosa. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Entre os exemplos de reguladores do pH consta o fosfato de sódio. Entre os exemplos de estabilizantes consta o pirossulfito de sódio. Os exemplos de agentes de isotonicidade incluem o cloreto de sódio.

Quando um supositório é preparado, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um transportador ou um tensioactivo, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para assim se obter um supositório. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Exemplos de transportadores incluem polietilenoglicol e gordura dura. Exemplos de tensioactivos incluem o Polisorbato 80.

Quando se prepara uma forma farmacêutica externa, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como uma base, um polímero solúvel em água, um solvente, um tensioactivo ou um conservante, e a mistura resultante é processada por um método de rotina, para assim se obter preparações externas, tais como líquidos ou soluções, cremes, géis ou pomadas. Entre os exemplos de bases constam parafina líquida, vaselina branca e lanolina purificada. Os exemplos de polímeros solúveis em água incluem polímero de carboxivinilo. Os exemplos de solvente incluem glicerol e água. Entre os exemplos de tensioactivos constam ésteres de polioxietileno com ácido gordos. Os exemplos de conservantes incluem o éster p-hidroxibenzoato.

Quando uma solução oftálmica é preparada, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um regulador do pH, um estabilizante, um agente de isotonicidade ou um conservante, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para se obter uma solução oftálmica. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Um exemplo de um regulador do pH é o fosfato de sódio. Os exemplos de estabilizantes incluem pirossulfito de sódio e EDTA. Os exemplos de agentes de isotonicidade incluem cloreto de sódio. Os exemplos de conservantes incluem clorobutanol.

Quando uma gota nasal é preparada, o composto presente (1) é misturado com um aditivo, tal como um regulador do pH, um estabilizante, um agente de isotonicidade ou um preservativo, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para se obter uma gota nasal. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Um exemplo do regulador do pH é o fosfato de sódio. Os exemplos de estabilizantes incluem pirossulfito de sódio e EDTA. Entre os exemplos do agente de isotonicidade consta o cloreto de sódio. Os exemplos de conservantes incluem cloreto de benzalcónio.

Quando se preparam gotas auriculares, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um regulador do pH, um tampão, um estabilizante, um agente de isotonicidade ou um conservante, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro, para assim se obter gotas auriculares. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Os exemplos de reguladores do pH e do tampão incluem fosfato de sódio. Os exemplos do estabilizante incluem pirossulfito de sódio e EDTA. Um exemplo do agente de isotonicidade é o cloreto de sódio. E um exemplo do conservante é cloreto de benzalcónio.

Quando se prepara um emplastro, o presente composto (1) é misturado com um aditivo, tal como um agente para aumentar a aderência, um solvente, um agente de reticulação ou um tensioactivo, e a mistura resultante é processada por um método rotineiro para assim se obter um emplastro, tal como um

emplastro hidratado ou um emplastro de gesso. Este aditivo pode ser um aditivo geralmente empregue na arte. Entre os exemplos de agentes de aumento da aderência constam poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, poliacrilato de sódio, poli(2-etil-hexilacrilato) e copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno. Os exemplos de solventes incluem glicerol e água. Os exemplos de agentes de reticulação incluem aminoacetato de di-hidroxialumínio e gel seco de hidróxido de alumínio. Os exemplos de tensioactivos são ésteres de polioxietileno com ácidos gordos.

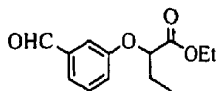
A dose de fármaco da presente invenção varia de acordo com a idade, peso corporal e condição do paciente e o modo e frequência de administração, etc. A dose diária do presente composto (1) para um adulto é geralmente de 1 a 1000 mg, e o fármaco é administrado preferencialmente por via oral ou parentérica, uma vez por dia ou várias vezes por dia, em forma dividida.

EXEMPLOS

A presente invenção será descrita em pormenor através de exemplos, que não devem ser interpretados como limitativos da invenção.

Exemplo de Produção 1

Síntese de 2-(3-formilfenoxi)butirato de etilo

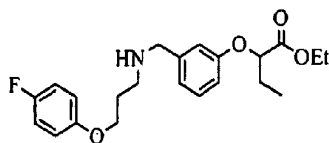


Dissolveu-se 3-hidroxibenzaldeído (18,3 g, 0,150 mole) em N,N-dimetilformamida (150 mL). Acrescentou-se carbonato de potássio (22,80 g, 0,165 mole) e 2-bromobutirato de etilo (29,26 g, 0,150 mole) e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 80 °C. A temperatura da mistura reaccional voltou à temperatura ambiente. Acetato de etilo foi adicionado. A lavagem foi conduzida sequencialmente com água e salmoura e foi seguida por secagem em sulfato de sódio. A

mistura reaccional foi submetida a filtração, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etilo = 5/1), obtendo-se assim um óleo incolor (35,29 g, 0,149 mole, 99,6%), ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,99-2,06 (m, 2H), 4,23 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 9,95 (s, 1H).

Exemplo de Produção 2

Síntese de 2-[3-[N-[3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]-fenoxi]butirato de etilo

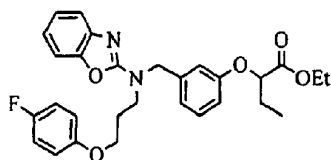


2-(3-Formilfenoxi)butirato de etilo (5,0 g, 21,2 mmole) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (20 mL). A seguir, acrescentou-se 3-(4-fluorofenoxi)propilamina (4,65 g, 27,5 mmole) e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos. Acrescentou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (95%, 7,1 g, 31,8 mmole) e uma pequena quantidade de ácido acético e a mistura foi agitada durante a noite, à temperatura ambiente. Acrescentou-se uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A mistura reaccional foi extraída com clorofórmio e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 30/1), obtendo-se assim o composto desejado (6,7 g, 81%).

^1H -RMN. (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,93-2,01 (m, 9H), 2,80 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 4H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 3

Síntese de 2-[3-[[*N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-fluorofenoxi)-propil]aminometil]fenoxi]butirato de etilo

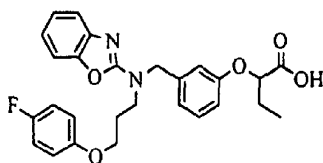


Dissolveu-se 2-[3-[*N*-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]butirato de etilo (6,2 g, 15,9 mmole) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL), e *N,N*-diisopropiletilamina (3,1 g, 23,8 mmole) foi adicionada gota a gota. A seguir, acrescentou-se 2-clorobenzoxazol (2,9 g, 19,0 mmole) e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, seguido por agitação durante a noite a 50°C. A seguir, acrescentou-se uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), obtendo-se assim o composto desejado (7,5 g, 93%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,96 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 2,14 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,12 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,86-7,00 (m, 4H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 1

Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico

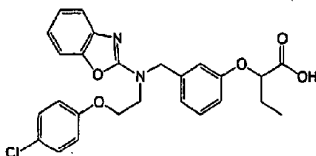


Dissolveu-se 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de etilo (7,3 g, 14,4 mmole) num solvente misto de metanol e tetra-hidrofurano (25 mL), e acrescentou-se gota a gota uma solução aquosa de 2 mole/L de hidróxido de sódio (21,6 mL, 43,2 mmole). A mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 60°C e submetida a concentração sob pressão reduzida. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A seguir, a mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida, e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 60/1), obtendo-se assim o composto desejado (6,7 g, q.).
¹H-RMN (900 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,04 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,73-6,93 (m, 7H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H)

De maneira semelhante à descrita no Exemplo 1, sintetizaram-se os compostos dos Exemplos 2 a 30.

Exemplo 2

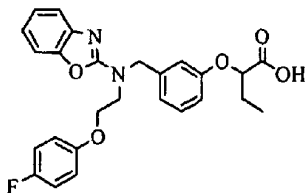
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2,00 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,79-3,81 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,1,3-7,25 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 3

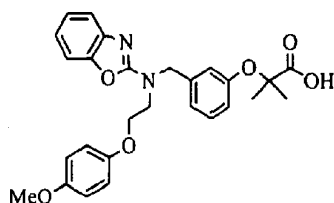
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,96 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 3,8 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 9,61 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 4H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 4

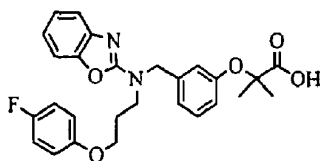
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,71-6,81 (m, 4H), 6,81-7,05 (m, 5H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 5

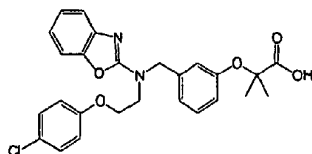
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (s, 6H), 2,04 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,79-6,94 (m, 7H), 6,99 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 6

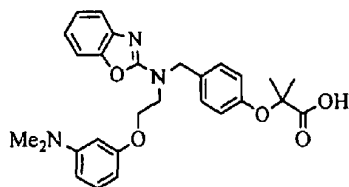
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (s, 6H), 3,81 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-7,25 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 7

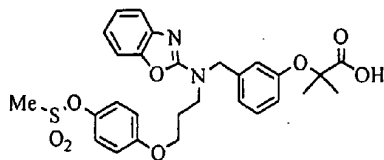
Síntese de ácido 2-[4-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(3-dimetilaminofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 3,81 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,40 (d, 8 Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 8

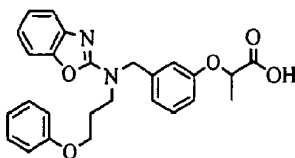
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanossulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 6H), 2,12 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 5H), 7,11-7,26 (m, 6H), 7,44 (d, $J = 7$ Hz, 1H)

Exemplo 9

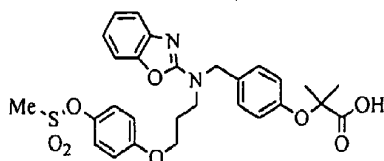
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,06 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,60-4,73 (m, 3H), 6,80-6,95 (m, 6H), 7,00 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

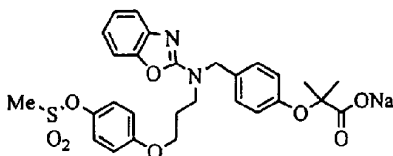
Exemplo 10

Síntese de ácido 2-[4-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanossulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (s, 6H), 2,15 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 11,40 (br s, 1H)

2-[4-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanossulfoniloxifenoxi)-propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sódio

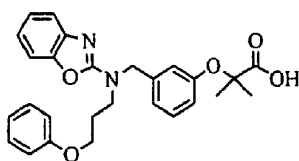


Dissolveu-se ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metanossulfoniloxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico (5,96 g, 10,7 mmole) em metanol. Acrescentou-se uma solução de NaOMe (580 mg, 10,7 mmole) em metanol à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A seguir, a mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e n-hexano foi adicionado ao concentrado resultante. O sólido assim obtido foi purificado, obtendo-se um pó amorfo de cor branca (5,2 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (s, 6H), 2,03 (br s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 3,88 (br s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,81-6,83 (m, 4H), 7,01 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,14-1,18 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H)

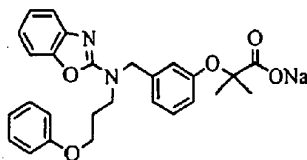
Exemplo 11

Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS(m/z) 460 (M^+)

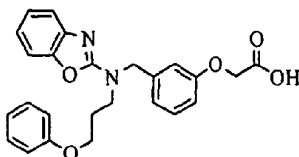
2-[3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]-fenoxi]-2-metilpropionato de sódio



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (s, 6H), 2,80 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 4H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

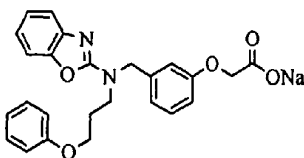
Exemplo 12

Síntese de ácido 3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxiacético



MS (m/z) 432 (M⁺)

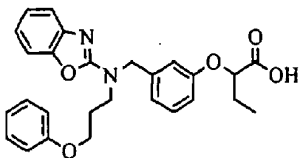
3-[[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]-
fenoxiacetato de sódio



¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,09 (quinteto, *J* = 7 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 6Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,83-6,91 (m, 6H), 6,99 (td, *J* = 8, 1Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 8, 1Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H).

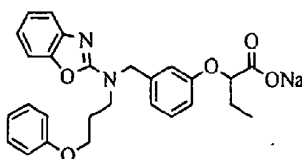
Exemplo 13

Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 460 (M⁺)

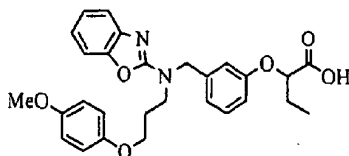
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]-
fenoxi]butirato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,09-2,11 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,99-4,03 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 3H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7 Hz, 1H).

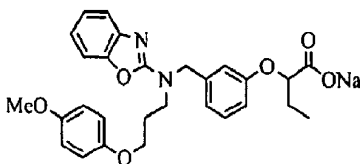
Exemplo 14

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 490 (M^+)

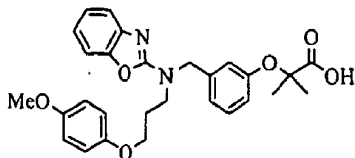
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butirato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,09 (quinteto, J = 6,6 Hz, 2H), 3,67-3,73 (m, 5H), 3,95 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,78-6,90 (m, 7H), 7,00 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H).

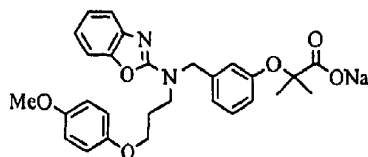
Exemplo 15

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 490 (M^+)

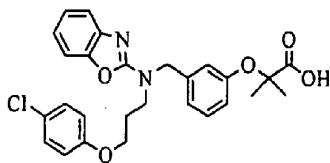
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 6H), 2,03 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,70-6,83 (m, 6H), 6,93 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

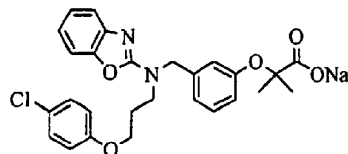
Exemplo 16

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 499 (M^+), 496 ($M^+ + 2$)

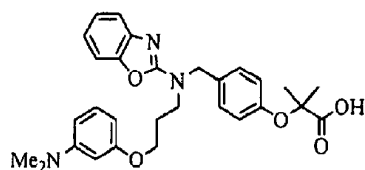
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (s, 6H), 2,08 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H).

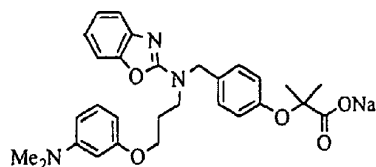
Exemplo 17

Síntese de ácido 2-[4-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 489 (M^+)

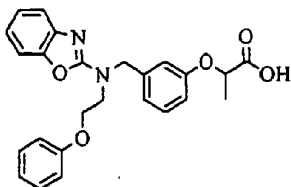
2-[4-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (s, 6H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,86 (t, J = 5Hz, 2H), 4,18 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,30-6,47 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 7,2 Hz, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 5H).

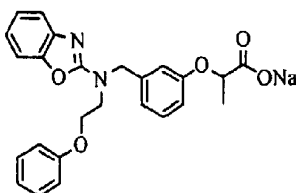
Exemplo 18

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 432 (M⁺)

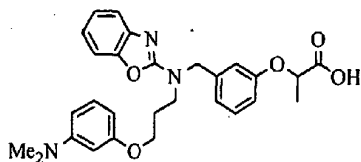
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-propionato de sódio



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 3,87 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,75-4,80 (m, 3H), 6,76 (dd, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 4H), 7,02 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

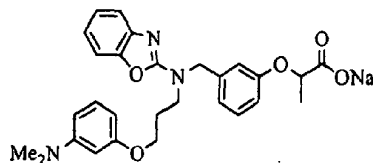
Exemplo 19

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 489 (M⁺)

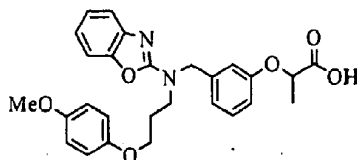
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]propionato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H) , 2,04-2,08 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51-4,55 (m, 1H), 4,57 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,25-6,28 (m, 2H), 6,36 (dd, J = 11,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H).

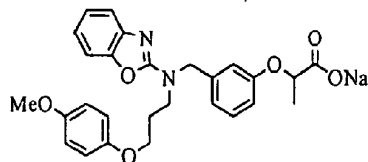
Exemplo 20

Ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 476 (M^+)

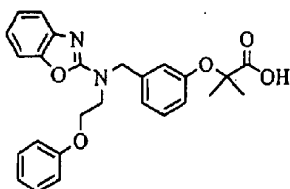
2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de sódio



^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,09 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,68-3,75 (m, 5H), 3,94 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,58 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,78-6,87 (m, 7H), 7,00 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,12-7,27 (m, 4H).

Exemplo 21

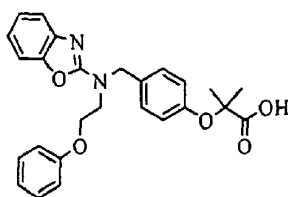
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 446 (M⁺)

Exemplo 22

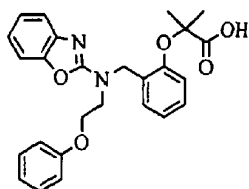
Síntese de ácido 2-[4-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 446 (M⁺)

Exemplo 23

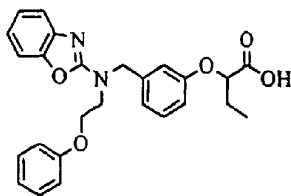
Síntese de ácido 2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 446 (M⁺)

Exemplo 24

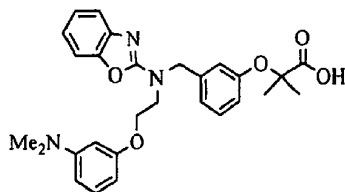
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 446 (M^+)

Exemplo 25

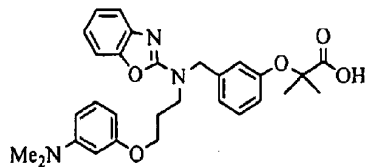
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(3-dimetilaminofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 489 (M^+)

Exemplo 26

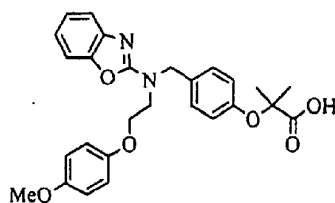
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 503 (M^+)

Exemplo 27

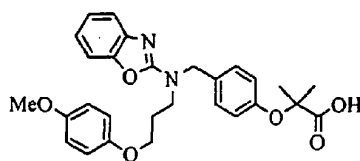
Síntese de ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 476 (M^+)

Exemplo 28

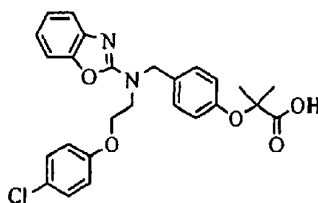
Síntese de ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 490 (M^+)

Exemplo 29

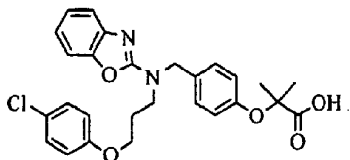
Síntese de ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 480 (M^+) 482 ($M^+ + 2$)

Exemplo 30

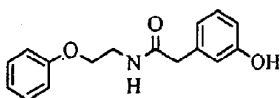
Síntese de ácido 2-[4-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 494 (M^+) 496 (M^++2)

Exemplo de Produção 4

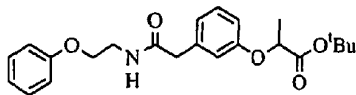
N-2-Fenoxietil-3-hidroxifenilacetamida



Dissolveu-se 3-hidroxifenilacetato (1,5 g, 9,88 mmole) em diclorometano. Acrescentou-se WSC·HCl (2,82 g, 14,76 mmole) e 2-fenoxietilamina (1,5 g, 10,95 mmole) e a mistura resultante foi agitada durante 4 horas, à temperatura ambiente. No fim da reacção, adicionou-se água à mistura reaccional. A mistura resultante foi extraída com clorofórmio, seguido por lavagem com salmoura. A mistura resultante foi submetida a secagem com sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia, obtendo-se 2,85 g, uma quantidade estequiométrica, do composto desejado, na forma de um óleo de cor amarela clara ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,38 (s, 2H), 3,61 (q, $J = 5$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 5,97 (br, 1H), 6,71-6,86 (m, 4H), 6,96 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,07-7,30 (m, 4H).

Exemplo de Produção 5

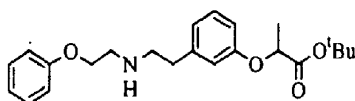
Síntese de 2-[3-(N-2-fenoxietilaminocarbonilmetil)fenoxi]-propionato de *tert*-butilo



Dissolveu-se N-2-fenoxietil-3-hidroxifenilacetoamida (1,4 g, 5,16 mmole) em acetonitrilo (10 mL). Acrescentou-se 2-bromopropionato de *tert*-butilo (1,3 g, 6,19 mmole) e carbonato de potássio (1,07 g, 7,74 mmole), e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 80°C. No fim da reacção, a mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida. Acrescentou-se acetato de etilo. A mistura foi lavada com água e salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A mistura seca foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia, obtendo-se 1,14 g do composto desejado na forma de um óleo de cor amarela clara (rendimento de 54%).

Exemplo de Produção 6

Síntese de 2-[3-[2-(N-2-fenoxietil)aminoetil]fenoxi]propionato de *tert*-butilo



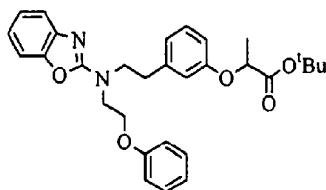
Dissolveu-se 2-[3-(2-fenoxietilaminocarbonilmetil)-fenoxi]propionato de *tert*-butilo (1,14 g, 2,86 mmole) em tetra-hidrofurano (5 mL) sob atmosfera de árgon. A mistura foi arrefecida até 0°C e acrescentou-se complexo borano-THF 1M em solução de THF (8,5 mL, 8,5 mmole). A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos, seguido de agitação durante 3 horas a 50°C. No fim da reacção, a mistura reaccional foi deixada a arrefecer, adicionou-se metanol e submeteu-se a concentração sob pressão reduzida. A seguir, acrescentou-se

clorofórmio ao concentrado. A mistura foi lavada com água e salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A mistura seca foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia, obtendo-se 940 mg do composto desejado na forma de um óleo incolor (rendimento de 85%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H,) 1,56 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8Hz, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H).

Exemplo de Produção 7

Síntese de 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]-aminoetil]fenoxi]propionato de *tert*-butilo

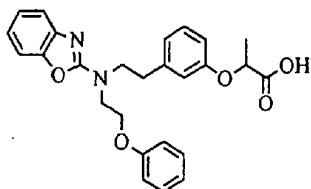


Dissolveu-se 2-[3-[2-(*N*-2-fenoxietil)aminoetil]fenoxi]-propionato de *tert*-butilo (200 mg, 0,519 mmole) em *N,N*-dimetilformamida. A seguir, acrescentou-se 2-clorobenzoxazol (95 mg, 0,623 mmole) e diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,623 mmole) e a mistura foi agitada durante a noite a 80°C. No fim da reacção, adicionou-se acetato de etilo e lavou-se com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de magnésio. A mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia, obtendo-se 266 mg, uma quantidade estequiométrica do composto desejado, na forma de um óleo amarelo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H) 1,57 (d, J = 8Hz, 3H), 3,02(t, J = 8Hz, 2H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,20(t, J = 5Hz, 2H), 4,60(q, J = 7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 6H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 31

Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



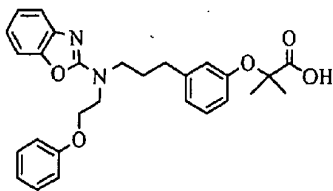
Dissolveu-se 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propionato de tert-butilo (266 mg, 0,530 mmole) em diclorometano (3 mL). A seguir, acrescentou-se ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. No fim da reacção, a mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por TLC preparativa, obtendo-se 115 mg do composto desejado na forma de um óleo amarelo (rendimento 54%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,02 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,68-4,19 (m, 6H), 4,60 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H)

De maneira semelhante à descrita no Exemplo 31, os compostos dos Exemplos 32 a 73 foram sintetizados.

Exemplo 32

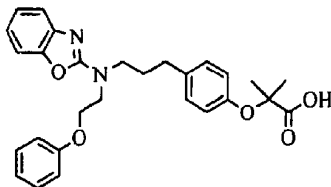
Síntese de ácido 2-[3-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 474 (M^+)

Exemplo 33

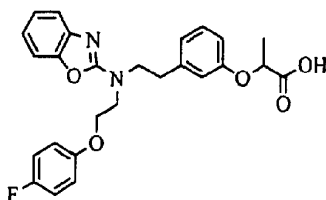
Síntese de ácido 2-[4-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 474 (M⁺)

Exemplo 34

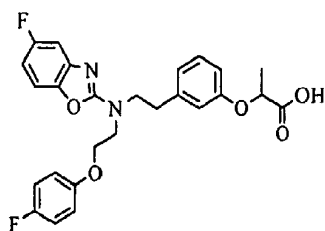
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 464 (M⁺)

Exemplo 35

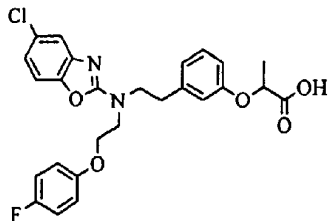
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,90 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,64-3,80 (m, 6H), 4,65 (q, J = 7 Hz, 1H), 6,67-7.12 (m, 11H).

Exemplo 36

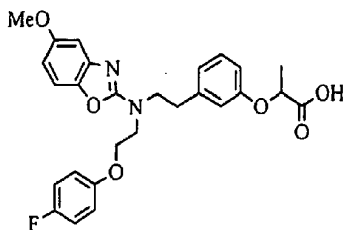
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 498 (M^+) 500 ($M^+ + 2$)

Exemplo 37

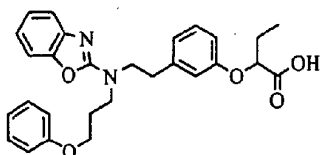
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-2-(4-fluorofenoxi)etil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,84 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,53-3,95 (m, 9H), 4,61 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,63-6,92 (m, 7H), 7,02-7,30 (m, 3H).

Exemplo 38

Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico

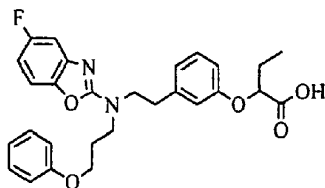


$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,98-2,06 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,45-3,74 (4H, m), 3,92 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,85

(d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,25 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 39

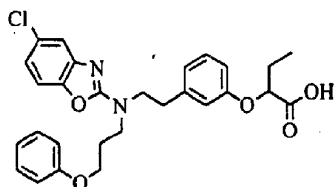
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,98-2,06 (m, 4H), 2,91 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,49-3,74 (m, 4H), 3,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 6,65-7,26 (m, 11H), 8,06 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 40

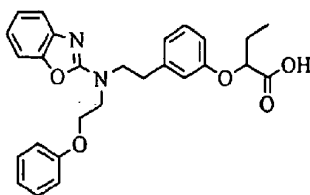
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 508 (M^+), 510 ($\text{M}^+ + 2$)

Exemplo 41

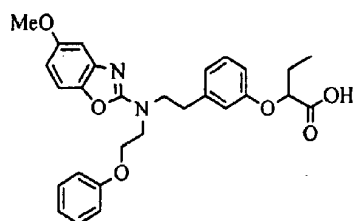
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,77-4,14 (m, 5H), 4,52 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 6H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 1H)

Exemplo 42

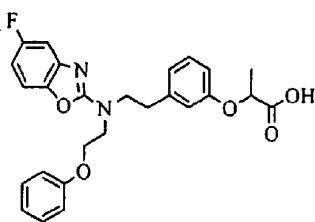
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 490 (M^+)

Exemplo 43

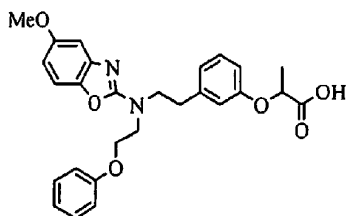
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,00 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70-4,18 (m, 6H), 4,67 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H)

Exemplo 44

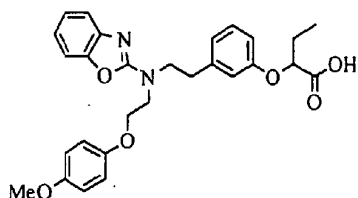
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]propiónico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,00 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90-4,21 (m, 5H), 4,58 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,79-6,98 (m, 6H), 7,09 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H)

Exemplo 45

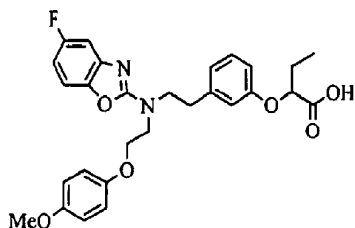
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 490 (M^+)

Exemplo 46

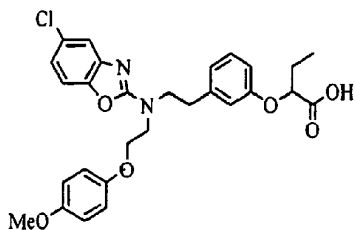
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 508 (M^+)

Exemplo 47

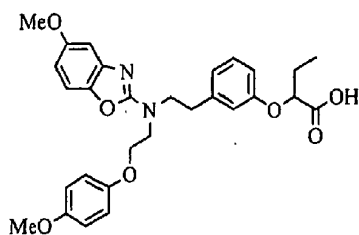
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 524 (M^+) 52,6 ($M^+ + 2$)

Exemplo 48

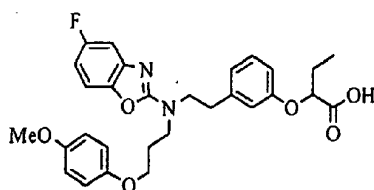
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 520 (M^+)

Exemplo 49

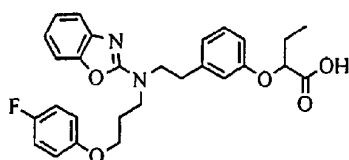
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,94-2,06 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,49-3,74 (m, 7H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 6,74-7,26 (m, 11H)

Exemplo 50

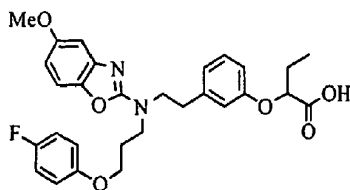
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 492 (M^+)

Exemplo 51

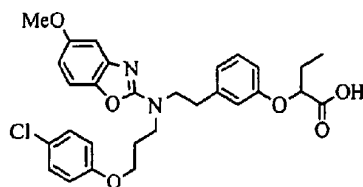
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-fluorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 522 (M^+)

Exemplo 52

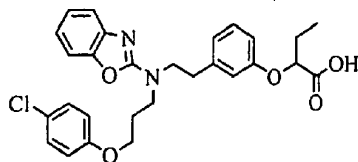
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-clorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 538 (M^+) 540 ($M^+ + 2$)

Exemplo 53

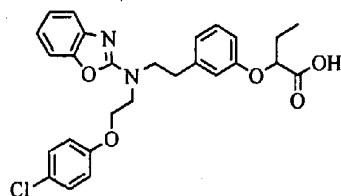
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]butírico



MS (m/z) 508 (M⁺) 510 (M⁺+2)

Exemplo 54

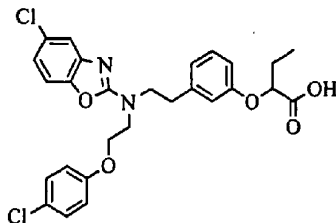
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,61-7,19 (m, 12H).

Exemplo 55

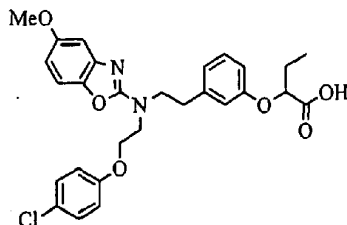
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,71-3,77 (m, 4H), 4,04 (t, J=5Hz, 2H), 4,44 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,61-7,14 (m, 11H).

Exemplo 56

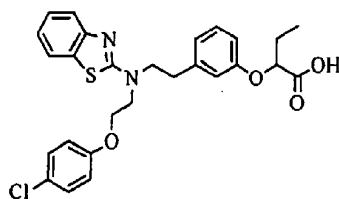
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-2-(4-clorofenoxi)etil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,02 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,45 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,48-7,12 (m, 11H).

Exemplo 57

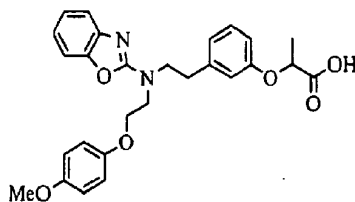
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]butírico



^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,04 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,00 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,53 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6,79-7,63 (m, 12H).

Exemplo 58

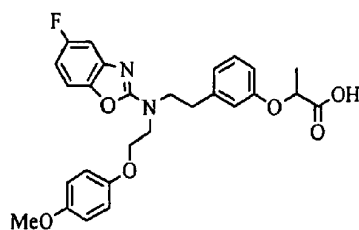
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 476 (M^+)

Exemplo 59

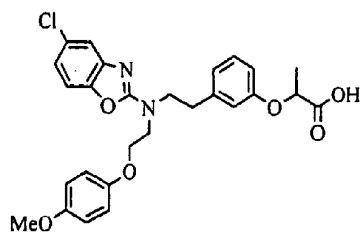
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 494 (M^+)

Exemplo 60

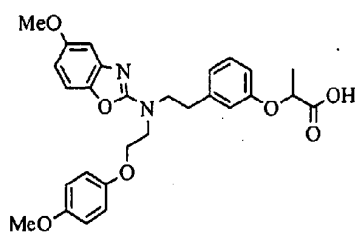
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 510 (M^+), 512 ($M^+ + 2$)

Exemplo 61

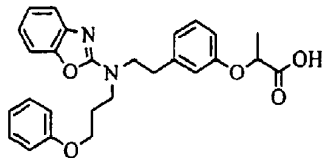
Síntese de 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 506 (M^+)

Exemplo 62

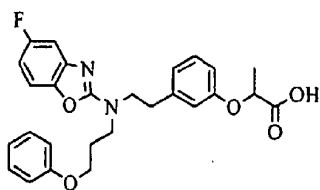
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 460 (M^+)

Exemplo 63

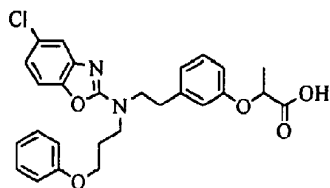
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 478 (M^+)

Exemplo 64

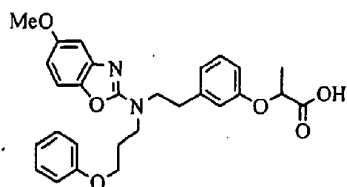
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 494 (M^+), 496 (M^++2)

Exemplo 65

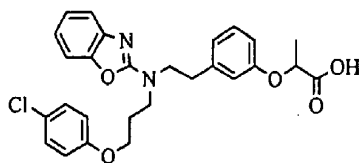
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 490 (M^+)

Exemplo 66

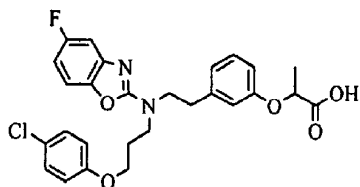
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 494 (M^+), 496 ($M^+ + 2$)

Exemplo 67

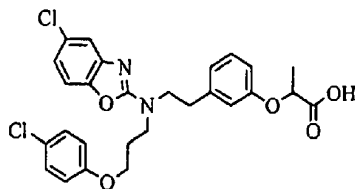
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-clorofenoxi)propil-N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 512 (M^+), 514 ($M^+ + 2$)

Exemplo 68

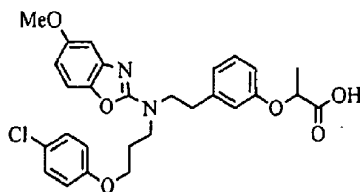
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 528 (M^+) 530 ($M^+ + 2$) 532 ($M^+ + 4$)

Exemplo 69

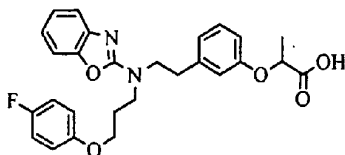
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-clorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 524 (M^+) 526 ($M^+ + 2$)

Exemplo 70

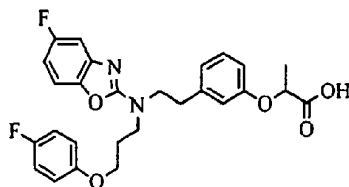
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxi]propiónico



MS (m/z) 478 (M^+)

Exemplo 71

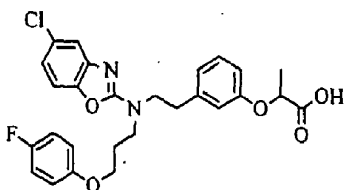
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-fluorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxil]propiónico



MS (m/z) 496 (M⁺)

Exemplo 72

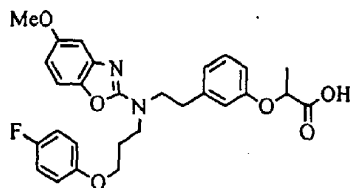
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(5-clorobenzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminoetil]fenoxil]propiónico



MS (m/z) 512 (M⁺) 514 (M⁺+2)

Exemplo 73

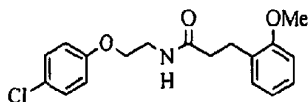
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-3-(4-fluorofenoxi)propil-N-(5-metoxibenzoxazol-2-il)]aminoetil]fenoxil]propiónico



MS (m/z) 508 (M⁺)

Exemplo de Produção 8

Síntese de N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-metoxifenil)propanamida

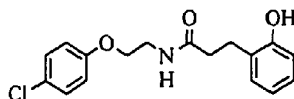


Dissolveu-se ácido 3-(2-metoxifenil)propiónico (8,3 g, 46,2 mmole) em tetra-hidrofurano (20 mL) e acrescentou-se 4-clorofenoxietilamina (10,3 g, 60,0 mmole) gota a gota, à temperatura ambiente. A seguir, uma solução (10 mL) de WSC·HCl (11,5 g, 60,0 mmole) em cloreto de metileno foi adicionada lentamente, gota a gota, sob refrigeração com gelo, seguido por agitação durante a noite. Ainda sob refrigeração com gelo, adicionou-se ácido clorídrico diluído, gota a gota, seguido por extracção com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura e a mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 20/1), obtendo-se assim o composto desejado (12,8 g, 83%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,87 (br s, 1H), 6,75-6,84 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 2H).

Exemplo de Produção 9

Síntese da N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-hidroxifenil)propanamida



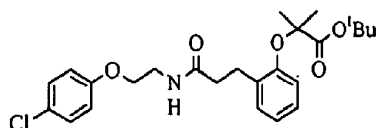
Dissolveu-se N-(4-clorofenoxietil)-3-(2-metoxifenil)-propanamida (12,8 g, 38,3 mmole) em cloreto de metileno (10,0 mL). A seguir, acrescentou-se lentamente uma solução 1,0 M de tribrometo de boro/cloreto de metileno (49,8 mL,

49,8 mmole), gota a gota, sob refrigeração com gelo, seguido por agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente. Subsequentemente, adicionou-se água gota a gota, sob refrigeração com gelo, seguido por agitação durante 30 minutos. A mistura resultante foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura e a mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna (n-hexano/acetato de etilo = 20/1), obtendo-se um sólido branco (11,6 g, 95%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,64 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,99 (br s, 1H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H).

Exemplo de Produção 10

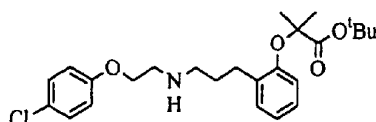
Síntese de 2-[2-[2-[N-2-(4-clorofenoxi)etilaminocarbonil]-etil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo



Dissolveu-se *N*-(4-clorofenoxietil)-3-(2-hidroxifenil)-propanamida (11,6 g, 36,3 mmole) em acetonitrilo (15 mL) e acrescentou-se carbonato de potássio (15,0 g, 109 mmole). A seguir, adicionou-se 2-bromoisobutirato de *tert*-butilo (20,2 g, 90,7 mmole) e agitou-se durante 4 dias, a 70 °C. A seguir, acrescentou-se água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura e a mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1), obtendo-se assim o composto desejado (7,4 g, 44%).

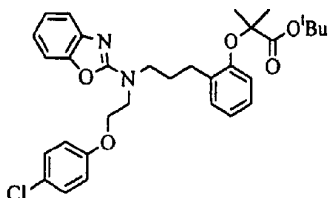
Exemplo de Produção 11

Síntese de 2-[2-[3-[N-2-(4-clorofenoxy)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo



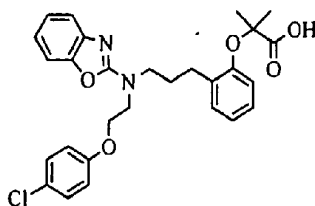
Dissolveu-se 2-[2-[2-[2-(4-clorofenoxy)etilamino-carbonil]etil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (7,4 g, 16,0 mmole) em tetra-hidrofurano (5,0 mL). A seguir, acrescentou-se uma solução 1,0 M de complexo borano-tetra-hidrofurano em solução de tetra-hidrofurano (32,0 mL, 32,0 mmole), gota a gota, à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante três horas a 50°C. Ácido clorídrico concentrado foi adicionado sob refrigeração com gelo e a mistura foi agitada durante três horas à temperatura ambiente. Uma solução aquosa de etilamina a 80% foi adicionada gota a gota, sob refrigeração com gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1), obtendo-se assim o composto desejado (3,9 g, 54%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 1,58 (s, 6H), 1,83 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

Exemplo de Produção 12**Síntese de 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)-etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo**

Dissolveu-se 2-[2-[3-[N-2-(4-clorofenoxi)etil]-aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (3,9 g, 8,71 mmole) em DMF (5,0 mL), e acrescentou-se diisopropiletilamina (1,4 g, 10,5 mmole) gota a gota. A seguir, adicionou-se 2-clorobenzoxazol (1,6 g, 10,5 mmole) gota a gota e a mistura foi agitada durante a noite, a 70°C. Acrescentou-se água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A mistura seca foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica (n-hexano/acetato de etilo = 4/1), obtendo-se assim o composto desejado (4,5 g, 90%),

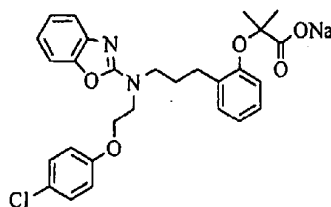
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,71 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 9 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04-7,22 (m, 3H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 74**Síntese de ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

Dissolveu-se 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (4,5 g, 7,87 mmole) em cloreto de metileno (10,0 mL). A seguir, acrescentou-se uma solução de ácido trifluoroacético a 50%/cloreto de metileno (6,8 g), gota a gota, e a mistura foi agitada durante três horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi submetida a concentração sob pressão reduzida, azeótropo de tolueno e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1), obtendo-se assim o composto desejado (3,3 g, 83%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (s, 6H), 1,94-2,14 (br, 2H), 2,69 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,09 (t, 5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H)

2-[2-[3-[N-(Benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]amino-propil]fenoxi]-2-metilpropionato de sódio



Dissolveu-se ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico (3,2 g, 6,28 mmole) em metanol. Acrescentou-se uma solução de NaOMe (340 mg, 6,28 mmole) em metanol, à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. A seguir, a mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e *n*-hexano foi adicionado ao concentrado resultante. O sólido assim obtido foi purificado, obtendo-se deste modo um pó amorfo de cor branca (2,7 g, 81%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 6H), 1,80-2,00 (br, 2H), 2,48-2,60 (br, 2H), 3,45-3,60 (br, 2H), 3,80 (br s, 2H), 4,05-4,13 (br, 2H), 6,70 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,75-6,80 (m, 2H),

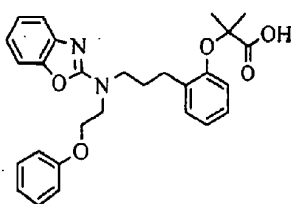
6,87-7,01 (m, 3H), 7,08 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8$ Hz, 1H)

MS(FAB) m/z : 533[(M^+ +1)+2], 531 (M^+ +1)

De maneira semelhante à descrita no Exemplo 74, o composto do Exemplo 75 foi sintetizado.

Exemplo 75

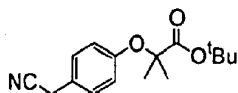
Síntese de ácido 2-[2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminopropil]fenoxi]-2-metilpropiónico



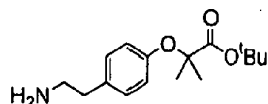
MS (m/z) 474 (M^+)

Exemplo de Produção 13

Síntese de 2-[4-(cianometil)fenoxi]-2-metilpropionato de tert-butilo

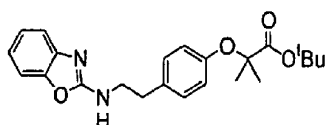


Adicionou-se 4-hidroxifenilacetoneitrilo (13,3 g, 100 mmole) e carbonato de potássio (20,73 g, 150 mmole) a dimetilformamida (75 ml). A seguir, acrescentou-se 2-bromoisobutirato de *tert*-butilo (50,41 mL, 250 mmole) e a mistura foi agitada durante 24 horas, a 80°C. A temperatura da mistura reaccional voltou à temperatura ambiente e acetato de etilo foi adicionado. Lavou-se sequencialmente com água e salmoura e secou-se em sulfato de sódio. A mistura resultante foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 7/1), obtendo-se assim o composto desejado (18,62 g, 67,62 mmole, 67,6%).

Exemplo de Produção 14**Síntese 2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo**

Dissolveu-se 2-[4-(cianometil)fenoxi]-2-metilpropionato (5,50 g, 20,0 mmole) de *tert*-butilo em tetra-hidrofurano (90 mL). A seguir, sob atmosfera de azoto, acrescentou-se complexo de borano-tetra-hidrofurano em solução de tetra-hidrofurano [BH₃-THF 1,08 M em THF (92,6 mL, 100 mmole)] e a mistura foi agitada durante três horas a 50°C. Subsequentemente, adicionou-se gradualmente ácido clorídrico 1M a 0°C e a mistura resultante foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A seguir, a mistura reaccional foi tornada básica com carbonato de sódio. O tetra-hidrofurano foi evaporado e clorofórmio foi adicionado. Lavou-se sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (5,16 g, 13,02 mmole, 65,1%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45(s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,67(t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 6,80(dt, *J* = 9, 3 Hz, 2H), 7,05 (dt, *J* = 9, 3 Hz, 2H).

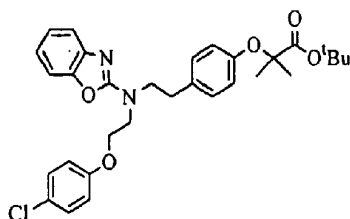
Exemplo de Produção 15**Síntese de 2-[4-[2-N-(benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo**

Dissolveu-se 2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (290 mg, 1,04 mmole) em tetra-hidrofurano

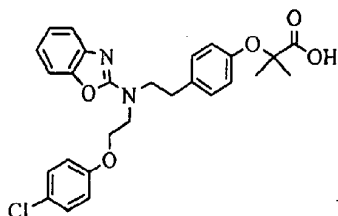
(4 mL). A seguir, acrescentou-se diisopropiletilamina (272 μ L, 1,56 mmole) e 2-clorobenzoxazol (145 μ L, 1,25 mmole) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de $\text{arg\o}$ on, durante 15 horas, à temperatura ambiente. Acetato de etilo foi adicionado à mistura reaccional. Lavou-se sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura reaccional foi submetida a filtração, concentração sob pressão reduzida e separação por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (367 mg, 0,925 mmole, 88,9%).

Exemplo de Produção 16

Síntese de 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)-etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo



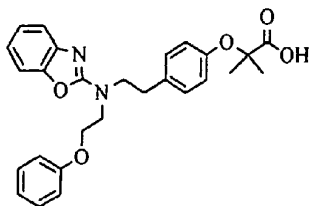
Dissolveu-se 2-[4-[2-N-(benzoxazol-2-il)aminoetil]-fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (50 mg, 0,126 mmole) em acetonitrilo (3 mL). A seguir, acrescentou-se carbonato de cézio (62 mg, 0,189 mmole) e 2-(4-clorofenoxi)-1-bromoetano (59 mg, 0,252 mmole), e a mistura foi agitada durante 14 horas um 70°C. A temperatura da mistura voltou à temperatura ambiente e acetato de etilo foi adicionado. A mistura resultante foi lavada sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por TLC preparativa (gel de sílica, *n*-hexano/acetato de etilo = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (26 mg, 0,0474 mmole, 37,6%).

Exemplo 76**Síntese de ácido 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

Dissolveu-se 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (26 mg, 0,0474 mmole) em diclorometano (6 mL). A seguir, acrescentou-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) e a mistura foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A mistura foi submetida a concentração sob pressão reduzida e azeótropo de tolueno. A seguir, acrescentou-se clorofórmio e a mistura foi lavada sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura resultante foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por TLC preparativa (gel de sílica, clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (23 mg, 0,0467 mmole, 98,5%).

MS (FAB) m/z : 495 ($M^+ + 1$)

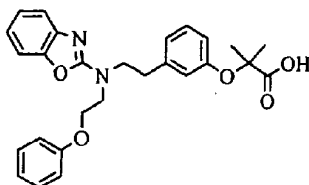
De maneira semelhante à descrita no Exemplo 76, os compostos dos Exemplos 77 a 79 foram sintetizados.

Exemplo 77**Síntese de ácido 2-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico**

MS (m/z) 460 (M^+)

Exemplo 78

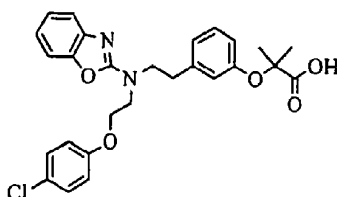
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (m/z) 460 (M^+)

Exemplo 79

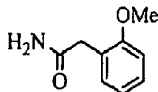
Síntese de ácido 2-[3-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico



MS (FAB) m/z : 495 ($M^+ + 1$), 497 [$(M^+ + 1) + 2$]

Exemplo de Produção 17

Síntese da 2-metoxifenilacetamida

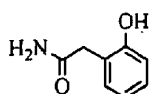


Dissolveu-se ácido 2-metoxifenilacético (10,0 g, 60,1 mmole) em acetonitrilo (15 mL). A seguir, acrescentou-se piridina (2,84 g, 36,1 mmole) e dicarbonato de di-*tert*-butilo [Boc_2O (19,6 g, 90,2 mmole)]. A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e a seguir adicionou-se hidrogenocarbonato de amónio (7,1 g, 90,2 mmole). No fim da reacção, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão

reduzida. O concentrado obtido foi adicionado a água e a mistura resultante foi extraída com clorofórmio e lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1 M e salmoura. A mistura obtida foi submetida a secagem em sulfato de magnésio e concentração sob pressão reduzida. O concentrado resultante foi usado no Exemplo de Produção 18 sem purificação.

Exemplo de Produção 18

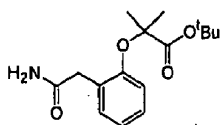
Síntese de 2-hidroxifenilacetamida



Dissolveu-se 2-metoxifenilacetamida (13,0 g, 78,6 mmole) em cloreto de metileno (10,0 mL). A seguir, uma solução 1,0 M de tribrometo de boro em cloreto de metileno (157 mL, 157 mmole) foi adicionada lentamente, gota a gota, sob refrigeração com gelo, e a mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se água lentamente, sob refrigeração com gelo e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi extraída com clorofórmio e a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna (n-hexano/acetato de etilo = 20/1), obtendo-se deste modo um sólido branco (1,8 g, 11,9 mmole, 15%).

Exemplo de Produção 19

Síntese de 2-[2-(aminocarbonilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato de tert-butilo



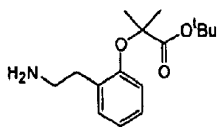
Dissolveu-se 2-hidroxifenilacetamida (1,2 g, 7,93 mmole) em acetonitrilo (10 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (5,5 g, 39,6 mmole) à solução. A seguir, acrescentou-se 2-

bromoisobutirato de *tert*-butilo (8,9 g, 39,6 mmole) e agitou-se a 80°C. No fim da reacção, água foi adicionada à mistura. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com água. A mistura foi submetida a secagem em sulfato de sódio, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 40/1), obtendo-se assim o composto desejado (1,4 g, 4,87 mmole, 61%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 6,10-6,35 (br, 2H), 6,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 20

Síntese de 2-[2-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo



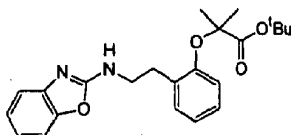
Dissolveu-se 2-[2-(aminocarbonilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (1,4 g, 4,87 mmole) em tetra-hidrofurano (5,0 mL). A seguir, sob uma atmosfera de azoto, acrescentou-se complexo de borano-THF em solução de THF [BH₃-THF 1,0 M em THF (14,6 mL, 14,6 mmole)] e a mistura foi agitada durante três horas a 50°C. Subsequentemente, adicionou-se gradualmente ácido clorídrico concentrado a 0°C. A mistura resultante foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente e tornada básica com uma solução aquosa de etilamina. Acrescentou-se acetato de etilo. A mistura foi lavada sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 30/1), obtendo-se assim o composto desejado (830 mg, 2,97 mmole, 61%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 2,09 (br s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 6,69

(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo de Produção 21

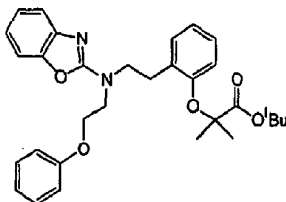
Síntese de 2-[2-[2-N-(benzoxazol-2-il)aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo



Dissolveu-se 2-[2-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (762 mg, 2,73 mmole) em tetra-hidrofurano (5,0 mL). A seguir, adicionou-se diisopropiletilamina (422,6 mg, 3,27 mmole), acrescentou-se 2-clorobenzoxazol (502,4 mg, 3,27 mmole) e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Acetato de etilo foi adicionado à mistura reaccional e lavou-se sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A seguir, a mistura reaccional foi submetida a filtração, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etilo = 6/1), obtendo-se assim o composto desejado (977 mg, 2,46 mmole, 90%).

Exemplo de Produção 22

Síntese de 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]-aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo

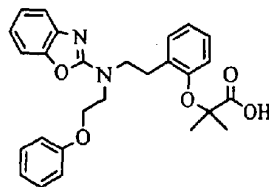


Dissolveu-se 2-[2-[2-(N-benzoxazol-2-il)aminoetil]-fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (157 mg, 0,40 mmole) em acetonitrilo (3,0 mL). A seguir, acrescentou-se carbonato de cézio (282 mg, 0,87 mmole) e brometo de 2-fenoxietilo

(160 mg, 0,80 mmole) e a mistura foi agitada durante a noite a 80°C. A temperatura da mistura reaccional voltou à temperatura ambiente e acetato de etilo foi adicionado. Lavou-se sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio. A mistura reaccional foi submetida a concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), obtendo-se assim o composto desejado (85,3 mg, 0,17 mmole, 41%).

Exemplo de Produção 80

Síntese de ácido 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]-aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico



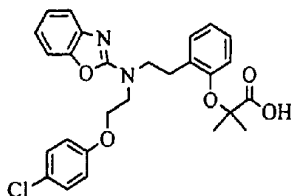
Dissolveu-se 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropionato de *tert*-butilo (85,3 mg, 0,17 mmole) em cloreto de metileno (3,0 mL). A seguir, adicionou-se uma solução de ácido trifluoroacético a 50% em cloreto de metileno e a mistura foi agitada durante três horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi submetida a concentração sob pressão reduzida e azeótropo de tolueno. Acrescentou-se clorofórmio e lavou-se sequencialmente com água e salmoura, seguido por secagem em sulfato de sódio, concentração sob pressão reduzida e purificação por TLC preparativa (gel de sílica, clorofórmio/metanol = 20/1), obtendo-se assim o composto desejado (63,5 mg, 0,14 mmole, 81%).

MS (*m/z*) 460 (M^+)

O composto do Exemplo 81 foi sintetizado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 80.

Exemplo de Produção 81

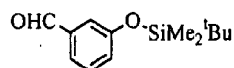
Síntese de ácido 2-[2-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxy)etil]aminoetil]fenoxi]-2-metilpropiónico



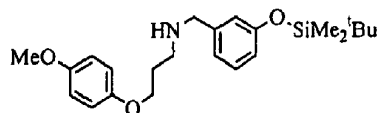
MS (m/z) 494 (M⁺) 496 (M⁺+2)

Exemplo de Produção 23

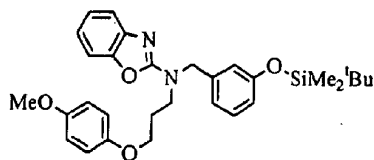
Síntese de 3-*tert*-butildimetilsililoxibenzaldeído



Dissolveu-se 3-hidroxibenzaldeído (5,0 g, 40,9 mmole) em acetonitrilo (10,0 mL). A seguir, acrescentou-se carbonato de potássio (11,3 g, 81,9 mmole), seguido de *tert*-butildimetilclorossilano (7,4 g, 49,1 mmole) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. No fim da reacção, adicionou-se acetato de etilo, lavou-se sequencialmente com água e salmoura e secou-se em sulfato de sódio anidro. A mistura reaccional foi submetida a filtração, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 20/1), obtendo-se assim o composto desejado (9,1 g, 94%), ¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

Exemplo de Produção 24**Síntese de N-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-tert-butildimetilsililoxibenzilamina**

Dissolveu-se 3-tert-butildimetilsililoxibenzaldeído (1,5 g, 6,34 mmole) em 1,2-dicloroetano (10,0 mL). A seguir, acrescentou-se 3-(4-metoxifenoxi)propilamina (1,5 g, 8,25 mmole) e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos. À temperatura ambiente, adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,75 g, 8,25 mmole) e ácido acético (495 mg, 8,25 mmole) e a mistura foi agitada durante a noite. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A mistura reaccional foi extraída com clorofórmio e a camada orgânica foi lavada com salmoura. A mistura resultante foi submetida a secagem em sulfato de sódio anidro, concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1), obtendo-se assim o composto desejado (1,9 g, 78%), ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (s, 6H), 0,73 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 2,66 (br, s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,63 (br, s, 5H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 25**Síntese de N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-tert-butildimetilsililoxibenzilamina**

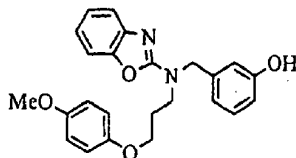
Dissolveu-se N-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-tert-butildimetilsililoxibenzilamina (1,9 g, 5,0 mmole) em *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL). A seguir, acrescentou-se *N,N*-diisopropiletilamina (768 mg, 5,9 mmole) gota a gota. À

solução, adicionou-se 2-clorobenzoxazol (912 mg, 5,94 mmole). A mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite a 70°C. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo, seguido de lavagem da camada orgânica com salmoura, secagem em sulfato de sódio anidro e concentração sob pressão reduzida. A mistura obtida foi submetida a purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (1,9 g, 73%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (s, 9H), 0,85 (s, 6H), 1,97-2,03 (m, 2H), 3,60 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,65-6,80 (m, 7H), 6,91 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 26

Síntese de *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil-3-hidroxibenzilamina

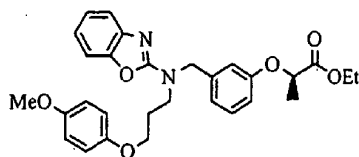


Dissolveu-se *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)-propil-3-*tert*-butildimetilsililoxibenzilamina (1,9 g, 3,6 mmole) numa mistura de solvente de *N,N*-dimetilformamida/H₂O 10/1 (5,0 mL). A seguir, adicionou-se carbonato de cério (1,2 g, 3,6 mmole). A mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, seguido por concentração sob pressão reduzida. Acrescentou-se ácido clorídrico (1,0 mole/L). A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo, seguido por lavagem da camada orgânica com salmoura, secagem em sulfato de sódio anidro e concentração sob pressão reduzida. A mistura resultante foi submetida a purificação por cromatografia em gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 5/1), obtendo-se assim o composto desejado (1,3 g, 89%)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,98 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,65 - 6,81 (m, 7H), 6,90 - 7,13 (m, 5H).

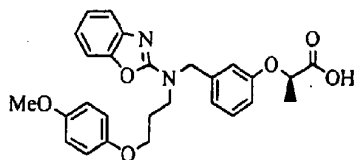
Exemplo de Produção 27

Síntese de (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



Dissolveu-se *N*-(benzoxazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)-propil-3-hidroxi-benzilamina (244 mg, 0,6 mmole) em tolueno (5,0 mL). A seguir, acrescentou-se lactato de (*S*)-etilo (78,4 mg, 0,66 mmole) e trifetilfosfina (174 mg, 0,66 mmole). Sob atmosfera de árgon, adicionou-se lentamente uma solução de dietilazodicarboxilato a 40% em tolueno (289 mL, 0,66 mmole), a 0°C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. No fim da reacção, a mistura resultante foi submetida a concentração sob pressão reduzida, seguido por adição de água, extracção com acetato de etilo e lavagem da camada orgânica com salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro, seguido por concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 9/1), obtendo-se assim o composto desejado (180 mg, 60%).

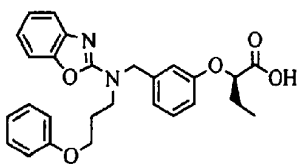
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,56 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,12 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 4,68 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 4H), 6,83 (br. s, 1H), 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 82**Síntese de ácido (R)-2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico**

Dissolveu-se (R)-2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (180 mg, 0,36 mmole) numa mistura de solvente de tetra-hidrofurano/H₂O 6/1 (4,0 mL). A seguir, acrescentou-se hidróxido de lítio·H₂O (25,9 mg, 0,43 mmole) e a mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. Sob refrigeração com gelo, a mistura resultante foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 1M e submetida a extracção com acetato de etilo e lavagem sequencial com água e salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio, seguido por concentração sob pressão reduzida e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado (112 mg, 65%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (br. s, 3H), 1,98-2,03 (m, 2H), 3,58 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,55 (br. s, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,70 - 6,81 (m, 7H), 6,93 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

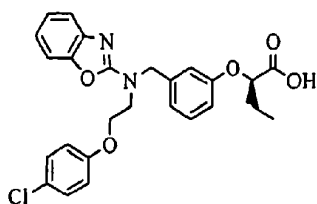
Os compostos dos Exemplos 83 a 88 foram sintetizados de maneira semelhante à descrita no Exemplo 82.

Exemplo 83**Síntese de ácido (R)-2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico**

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,91 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 1,99 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,53 (td, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 5H), 6,85 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,05-7,19 (m, 5H), 7,28 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 84

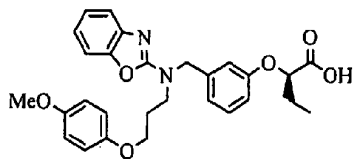
Síntese de ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,95 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,77-1,88 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,57 (br. s, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 3H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 85

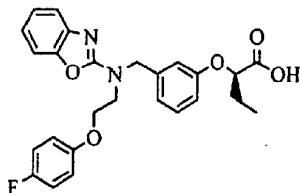
Síntese de ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (quinteto, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 5, 9$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 5, 9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 7H), 6,91 (dt, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 4H).

Exemplo 86

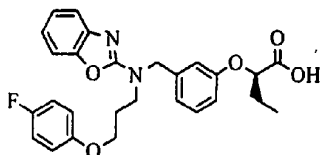
Síntese de ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,77-1,82 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,46 (br. s, 1H), 4,81 (s, 2H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 87

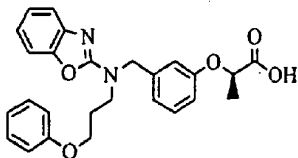
Síntese de ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 60 °C) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,73-1,88 (m, 2H), 2,06 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 4H), 6,97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 88

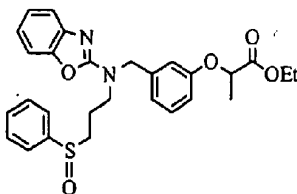
Ácido (R)-2-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]-aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,09 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,78 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 6,90-6,93 (m, 4H), 6,98 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,14 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H).

Exemplo de Produção 28

Síntese de 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenilsulfinil]propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



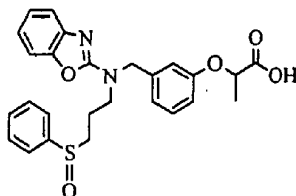
Adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (18 mg, 0,1 mmole) a 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-feniltiopropil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (50,0 mg, 0,1 mmole) numa solução de cloreto de metileno à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 2 horas. No fim da reacção, a solução reaccional foi adicionada a uma solução de tiosulfato de sódio a 10% (10 ml) e extraída com clorofórmio, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e seca em sulfato de sódio, seguido por remoção do solvente sob pressão reduzida. O composto de cor amarela clara obtido foi purificado por cromatografia em gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 1:1), obtendo-se assim o composto

desejado na forma de um óleo incolor (49 mg, 0,096 mmole, 96,3%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,97-2,16 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 2H), 3,55-3,69 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 4,64-4,74 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 5H).

Exemplo 89

Síntese de ácido 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenilsulfinilpropil]aminometil]fenoxi]propiónico



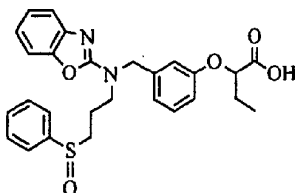
Dissolveu-se 3-[[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenilsulfinilpropil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (49 mg, 0,096 mmole) em etanol (1 ml). À mistura adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1 M e agitou-se a 80°C durante 1 hora. A solução reaccional foi condensada sob pressão reduzida e cloreto de amónio saturado foi adicionado, seguido por extracção com clorofórmio. A camada extraída com clorofórmio foi seca em sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada a seguir por TLC preparativa (gel de sílica, clorofórmio /metanol = 10/1). Obteve-se assim o composto desejado (45 mg, 98,0%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,53 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,81-3,10 (m, 2H), 3,61 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,63-4,75 (m, 3H), 6,79-6,86 (m, 3H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 5H).

Os compostos dos Exemplos 90 e 91 foram sintetizados de maneira semelhante à descrita no Exemplo 89.

Exemplo 90

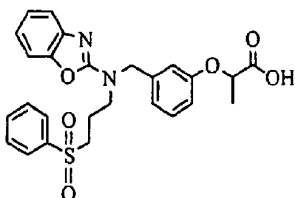
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-benzenossulfinilpropil]aminometil]fenoxi]butírico



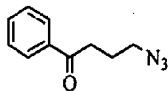
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,89-2,05 (m, 4H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,49 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 5H).

Exemplo 91

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-benzenossulfonilpropil]aminometil]fenoxi]propiónico

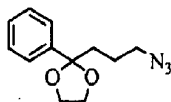


^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,98 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,64-4,67 (m, 3H), 6,78-6,84 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,67 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Exemplo de Produção 29**Síntese de 4-azidobutirofenona**

Dissolveu-se 4-clorobutirofenona (300,0 mg, 1,64 mmole) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se azida de sódio (1,07 g, 16,42 mmole) à mesma temperatura e agitou-se a 100°C durante 24 horas. A solução reaccional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com água e salmoura sequencialmente, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano/acetato de etilo = 5/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (285,5 mg, 91,9 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,05 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,58 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,97 (dd, $J = 6,1$ Hz, 1H).

Exemplo de Produção 30**Síntese de 4,4-etilenodioxii-4-fenilbutilazida**

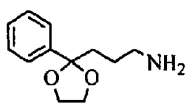
Dissolveu-se 4-azidobutirofenona (100,0 mg, 0,53 mmole) em tolueno (5 ml), à temperatura ambiente, e acrescentou-se etilenoglicol (0,06 ml, 1,06 mmole) e ácido p-toluenossulfónico (mono-hidrato) (10,1 mg, 0,05 mmole), sequencialmente, à mesma temperatura. A seguir, a mistura foi refluxada com um extractor Dean Stark, durante 24 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionada a água, seguido por extracção com acetato de etilo. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em

sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (133 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 3,26 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 7$, 1 Hz, 2H).

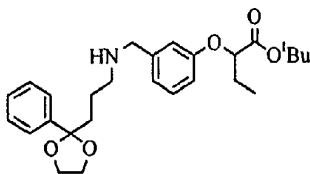
Exemplo de Produção 31

Síntese de 4,4-etilenodioxii-4-fenilbutilamina



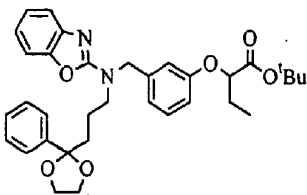
Dissolveu-se 4,4-etilenodioxii-4-fenilbutilazida (130,0 mg, 0,56 mmole) em tetra-hidrofurano (5 ml) e acrescentou-se água (0,01 ml, 0,56 mmole) e trifenilfosfina (146,2 mg, 0,56 mmole) em solução de tetra-hidrofurano (2 ml), sequencialmente, à mesma temperatura. A seguir, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A solução reaccional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com clorofórmio, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (61,8 mg, 56,4% em duas etapas).

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 1,89 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,14 (br. s, 2H), 2,63 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,57-3,83 (m, 2H), 3,85-4,10 (m, 2H), 7,26-7,67 (m, 5H).

Exemplo de Produção 32**Síntese de 2-[3-[N-(4,4-etilenodioxi-4-fenilbutil)aminometil]-fenoxi]butirato de *tert*-butilo**

Dissolveu-se 4,4-etilenodioxi-4-fenilbutilamina (27,0 mg, 0,13 mmole) em clorofórmio (3 ml), à temperatura ambiente, acrescentou-se sequencialmente 2-(3-formilfenoxi)butirato de *tert*-butilo (34,4 g, 0,13 mmole) numa solução de clorofórmio (2 ml) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (41,4 mg, 0,20 mmole), à mesma temperatura, e a seguir a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução reaccional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a seguir foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (38,5 mg, 64,9%).

^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,24 (br. s, 1H), 2,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 3H), 7,15-7,41 (m, 6H).

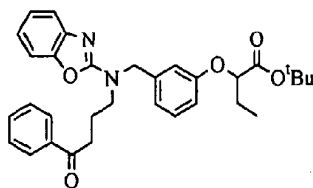
Exemplo de Produção 33**Síntese de 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4,4-etilenodioxii-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo**

Dissolveu-se 2-[3-[N-(4,4-etilenodioxii-4-fenilbutil)]-aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (38,0 mg, 0,08 mmole) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi completamente dissolvida pela adição de diisopropiletilamina (0,022 ml, 0,13 mmole), seguido da adição gota a gota de 2-clorobezoxazol (0,014 ml, 0,13 mmole). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 1 hora e a seguir foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução reaccional foi adicionada a água e depois submetida a extracção com acetato de etilo. A camada orgânica extraída foi lavada com água e salmoura sequencialmente, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (47,8 mg, 100%).

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,70-1,95 (m, 6H), 3,48 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,40 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,74-6,85 (m, 3H), 7,00 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,12-7,43 (m, 9H).

Exemplo de Produção 34

Síntese de 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo



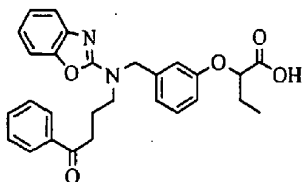
Dissolveu-se 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4,4-etilenodioxii-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (48,0 mg, 0,08 mmole) em acetona/água 10/1 (5,5 ml) à temperatura ambiente, acrescentou-se p-toluenossulfonato de piridínio (2,2 mg, 0,01 mmole) à mesma temperatura, e a mistura foi refluxada durante 24 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e

adicionada a água, seguido por extracção com acetato de etilo. A camada orgânica extraída foi lavada com água e salmoura, sequencialmente, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (40,6 mg, 89,8%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,91 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,12 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 16, 20 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7 Hz, 2H).

Exemplo 92

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butírico



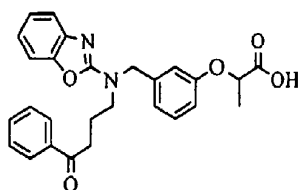
Dissolveu-se 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (40,0 mg, 0,08 mmole) em diclorometano (2 ml), à temperatura ambiente, e acrescentou-se ácido trifluoroacético (2 ml), gota a gota, a 0°C. A seguir, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, acrescentou-se tolueno (1 ml), e a seguir foi submetida a azeotropia com ácido trifluoroacético sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um sólido de cor branca (35,8 mg, 100%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,98 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 7,31 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

O composto do Exemplo 93 foi sintetizado de maneira semelhante à descrita no Exemplo 92.

Exemplo 93

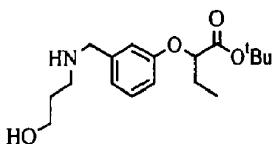
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-(4-oxo-4-fenilbutil)]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,07 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,67-4,73 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 7,40 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Exemplo de Produção 35

Síntese de 2-[3-[N-(3-hidroxipropil)aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo



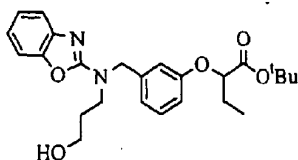
2-(3-Formilfenoxi)butirato de *tert*-butilo (105,1 mg, 0,42 mmole) foi dissolvido em clorofórmio (10 ml) à temperatura ambiente, acrescentou-se 3-amino-1-propanol (0,04 ml, 0,47 mmole), triacetoxiboro-hidreto de sódio

(134,6 mg, 0,63 mmole) e ácido acético (0,03 ml, 0,51 mmole), sequencialmente, à mesma temperatura. A seguir, agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reaccional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, extraiu-se com clorofórmio e obteve-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (43,3 mg, 33,3%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,57 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,73 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,77-3,80 (m, 4H), 4,29 (br. s, 2H), 4,63 (q, J = 7 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 36

Síntese de 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-hidroxipropil]-aminometil]fenoxi] butirato de *tert*-butilo



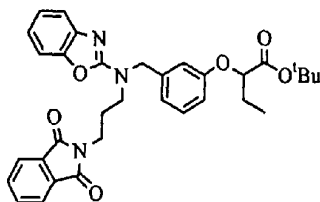
2-[3-[N-(3-hidroxipropil)aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (43,0 mg, 0,14 mmole) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) à temperatura ambiente, e a mistura foi completamente dissolvida pela adição de diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,21 mmole), seguido da adição gota a gota de 2-clorobenzoxazol (0,02 ml, 0,21 mmole). A mistura reaccional foi agitada a 80°C durante 20 horas e a seguir foi arrefecida até à temperatura ambiente. A solução reaccional foi adicionada a água e a seguir foi submetida a extracção com acetato de etilo. A camada orgânica extraída foi lavada com água e salmoura sequencialmente, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto

resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se o composto desejado na forma de um óleo incolor (47,9 mg, 80,2%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,74 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,92 (br. s, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 37

Síntese de 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-ftalimidopropil]-aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo



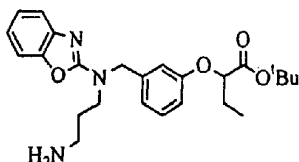
Dissolveu-se [2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-hidroxipropil]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (47,0 mg, 0,11 mmole), ftalimida de potássio (19,5 mg, 0,13 mmole), trifenilfosfina (34,7 mg, 0,13 mmole) em tetra-hidrofurano (5 ml) e acrescentou-se dietilazodicarboxilato (0,06 ml, 0,13 mmole), gota um gota, a 0°C. A solução reaccional foi agitada durante 3 horas e adicionada a água, seguido por extracção com acetato de etilo. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A solução reaccional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se o composto desejado na forma de um óleo incolor (61,2 mg, 100%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,07 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,58 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H),

6,99 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H).

Exemplo de Produção 38

Síntese de 2-[3-[N-3-aminopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo

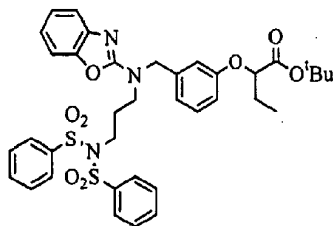


Dissolveu-se 2-[3-(N-(benzoxazol-2-il)-N-3-ftalimido-propil)aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (60 mg, 0,11 mmole) em etanol (10 ml) à temperatura ambiente, e adicionou-se mono-hidrato de hidrazina (0,03 ml, 0,55 mmole). A mistura foi agitada a 80 °C durante 24 horas. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, acrescentou-se solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (31,0 mg, 63,8%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 1,57 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 3,20-3,33 (m, 4H), 4,62 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,80 (br. s, 2H), 6,74 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,80-7,02 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H).

Exemplo de Produção 39

Síntese de 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)]-N-3-bis(benzenossulfonil)aminopropil]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo

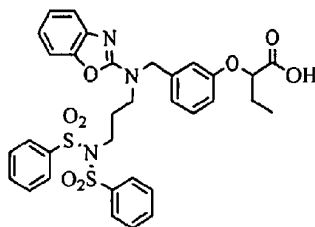


Dissolveu-se 2-[3-[N-3-aminopropil-N-(benzoxazol-2-il-)]-aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (30,0 mg, 0,068 mmole) em tetra-hidrofurano (2 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se cloreto de benzenossulfonilo (0,009 ml, 0,068 mmole) e trietilamina (0,009 mg, 0,068 mmole) sequencialmente, à mesma temperatura, e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. A seguir, a mistura reaccional foi adicionada a água e extraída com acetato de etilo, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A solução reaccional foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo incolor (26,6 mg, 55,4%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,11 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 15, 24 Hz, 2H), 4,71 (q, J = 7 Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,08 (dt, J = 7, 2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7 Hz, 2H).

Exemplo de Produção 40

Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)]-N-3-bis(benzenossulfonil)aminopropil]aminometil]fenoxi]butírico



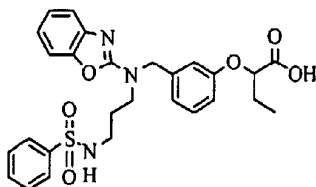
Dissolveu-se 2-[3-[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(N',N'-bis(benzenossulfonil)amino)propil]aminometil]fenoxi]butirato de *tert*-butilo (26,0 mg, 0,037 mmole) em diclorometano (2 ml) à temperatura ambiente, e acrescentou-se ácido

trifluoroacético (2 ml), gota a gota, a 0 °C. A seguir, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se tolueno (1 ml) e submeteu-se a azeotropia com ácido trifluoroacético sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um sólido branco (23,9 mg, 100%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,78 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,61 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,73-6,83 (m, 4H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15-7,32 (m, 6H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 2H).

Exemplo 94

Síntese de ácido 2-[3-[[N-3-benzenossulfonamidopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]butírico



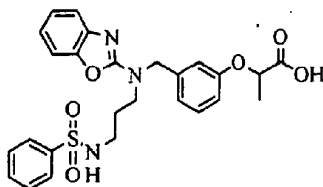
Dissolveu-se 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(N',N'-bis(benzenossulfonil)amino)propil]aminometil]fenoxi]butirato (23,9 mg, 0,037 mmole) em etanol (2 ml), e adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 4N (1 ml) gota a gota, a 0 °C. A seguir, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e extraída com uma solução de ácido clorídrico 1N, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A solução reaccional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 10/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um sólido branco (14,1 mg, 78,2%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,69 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 2H).

O composto do Exemplo 95 foi sintetizado pela maneira descrita no Exemplo 94.

Exemplo 95

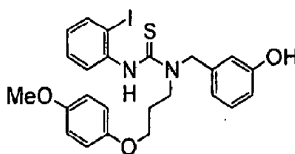
Síntese de ácido 2-[3-[N-3-benzenossulfonamidopropil-N-(benzoxazol-2-il)]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,69 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 2H).

Exemplo de Produção 41

Síntese de 3-[N-2-iodofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol



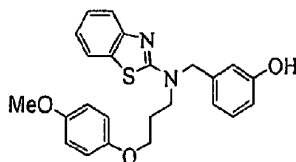
Dissolveu-se 2-iodofenilisotiocianato (2,5 mg, 9,58 mmole) em tetra-hidrofurano (50 ml) e acrescentou-se 3-

[N-[3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol (2,75 g, 9,57 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente. Duas horas mais tarde, um solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, acrescentou-se acetato de etilo (200 ml), lavou-se com água e salmoura sequencialmente, e secou-se em sulfato de magnésio anidro. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um óleo amarelo (4,27 g, 7,79 mmole, 81,3%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (quinteto, *J* = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,77 (s, 5H), 6,91-6,95 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

Exemplo de Produção 42

Síntese de 3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)-propil]aminometil]fenol



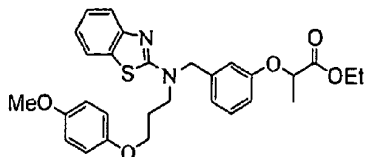
3-[[N-2-iodofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenol (4,27 g, 7,79 mmole) foi adicionado sob uma atmosfera de árgon e dissolvido em 1,4-dioxano (100 ml). Acrescentou-se tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (400 mg, 0,390 mmole) e 1,1'-bis(fenilfosfino)-ferroceno (215 mg, 0,390 mmole). A mistura foi agitada a 80 °C, filtrada com cerite e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 2/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um pó castanho claro (2,31 g, 5,49 mmole, 70,6%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,08 (quinteto, *J* = 7 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,96-6,83 (m, 7H), 7,04 (t, *J* = 8 Hz, 1H),

7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H) , 7,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H) , 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Exemplo de Produção 43

Síntese de 3-[[3-N-(benzotiazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)-propil]aminometil]fenoxi)propionato de etilo

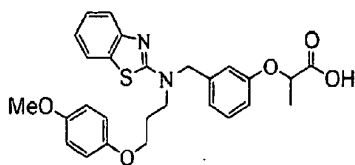


3-[[N-(Benzotiazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]fenol (1,33 g, 31,6 mmole) foi dissolvido em tolueno (10 ml) sob uma atmosfera de árgon, acrescentou-se lactato de etilo (486 mg, 4,11 mmole) e trifenilfosfina (1,07 mg, 4,11 mmole). A mistura foi arrefecida até 0 °C e dietilazodicarboxilato (40% em tolueno) foi adicionado lentamente, gota a gota. A seguir, a mistura foi aquecida gradualmente até à temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A solução reaccional foi dissolvida em acetato de etilo (100 ml), lavada com água e salmoura, e seca em sulfato de magnésio anidro. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um sólido amorfo amarelo (1,17 g, 2,25 mmole, 71,1%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,16 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,68 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,75 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 5H), 6,89 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,05 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2H).

Exemplo 96

Síntese de ácido 3-[[3-*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



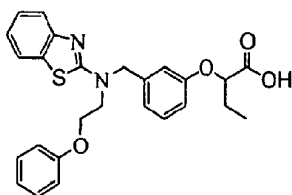
3-[[3-*N*-(Benzotiazol-2-il)-*N*-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]propionato de etilo (1,17 mg, 2,25 mmole) foi dissolvido em etanol (2 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 4N (1,13 ml) foi adicionada gota a gota. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir, a solução foi acidificada com ácido clorídrico 2M (5 ml) e extraída pela adição de clorofórmio (20 ml), obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com água e salmoura sequencialmente, e foi seca em sulfato de sódio anidro. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 20/1), obtendo-se assim o composto desejado na forma de um sólido amorfo de cor castanha clara (1,00 g, 2,03 mmole, 90,3%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,53 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2,04 (br, 2H), 3,61 (br, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,86 (br, 2H), 4,56 (br, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,72-6,81 (m, 7H), 7,00 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,08 (br, 1H), 7,24 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8 Hz, 2H).

Os compostos dos Exemplos 97 a 111 foram sintetizados da maneira descrita no Exemplo 96.

Exemplo 97

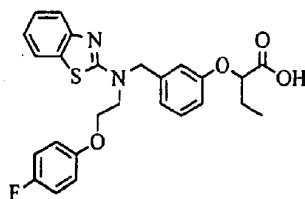
Síntese de ácido 2-[3-[*N*-(benzotiazol-2-il)-*N*-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,75-1,82 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 4H), 6,95 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 98

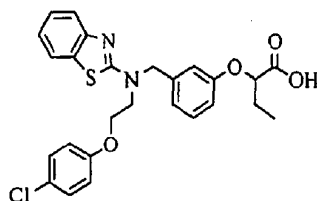
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 3,84 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,70-6,87 (m, 7H), 6,96 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 99

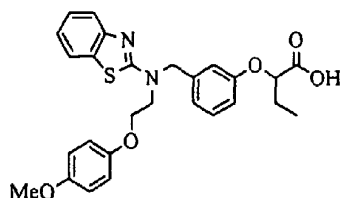
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,70-6,79 (m, 5H), 6,95 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,18 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 100

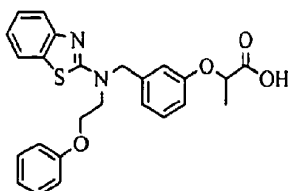
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,42 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,79-6,81 (m, 5H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,06 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

Exemplo 101

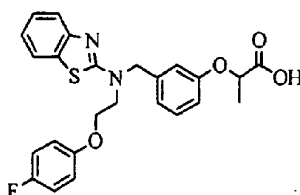
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-fenoxietil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,49 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,93 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,62 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 5H), 7,05 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,26 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 102

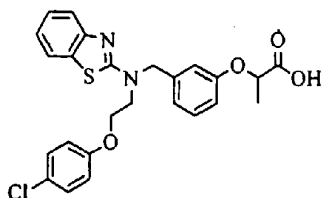
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 3,81–3,90 (m, 2H), 4,07–4,16 (m, 2H), 4,56 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,15 (brd, 1H), 6,70–6,75 (m, 2H), 6,82–6,84 (m, 2H), 6,89 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 103

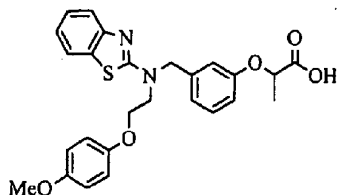
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,94 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,55 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,83–6,87 (m, 4H), 7,06 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 7,27 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 104

Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-2-(4-metoxifenoxi)etil]aminometil]fenoxi]propiónico

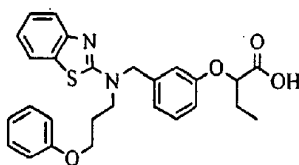


^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,49 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,92 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,51 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,77–6,88 (m, 7H), 7,06 (td, J

=8, 2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 105

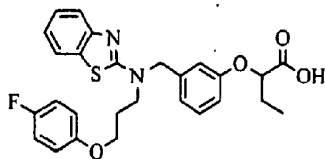
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzotiazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,12 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 4H), 7,04 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 106

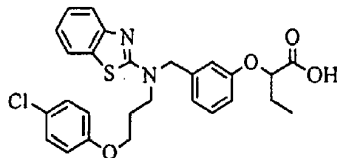
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzotiazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,13 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,80-6,97 (m, 7H), 7,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H).

Exemplo 107

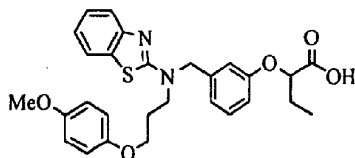
Síntese de ácido 2-[3-[[(N-benzotiazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,05 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,70-6,79 (m, 5H), 6,96 (td, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,16 (td, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 108

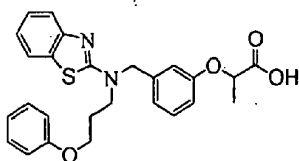
Síntese de ácido 2-[3-[[(N-benzotiazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,11 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,68-3,71 (m, 5H), 3,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,47 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,78-6,82 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 109

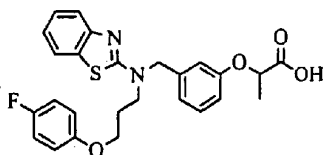
Síntese de ácido 2-[3-[[(N-benzotiazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,42 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,05 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 5H), 6,95 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 4H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 110

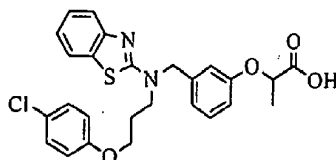
Síntese de ácido 2-[3-[[(N-benzotiazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,07 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,52 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 5H), 6,91 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8$ Hz, 2H).

Exemplo 111

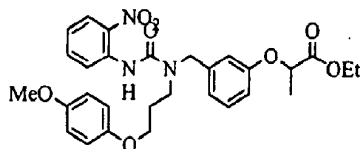
Síntese de ácido 2-[3-[[(N-benzotiazol-2-il)-N-3-(4-clorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,12 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,62 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,79-6,87 (m, 5H), 7,04 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,25 (td, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo de Produção 44

Síntese de 2-[3-[[N-2-nitrofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil] aminometil]fenoxi]propionato de etilo

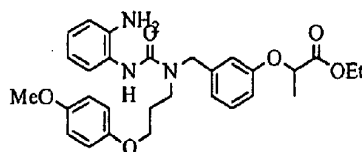


Dissolveu-se 2-[3-[[N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]fenoxi]propionato de etilo (754 mg, 1,94 mmole) em tetra-hidrofurano (3,0 ml), e acrescentou-se 2-nitrofenilisocianato (290 mg, 1,76 mmole). A mistura foi agitada durante 5 horas, a seguir adicionou-se água, extraiu-se com acetato de etilo e obteve-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), obtendo-se assim o composto desejado (1,0 g, 96%).

^1H RMN(400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,14 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,74 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 7H), 7,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

Exemplo de Produção 45

Síntese de 2-[3-[[N-2-aminofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo



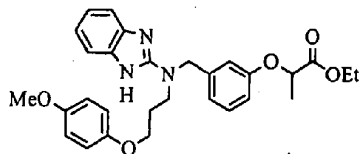
Dissolveu-se 2-[3-[[N-2-nitrofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo

(1,0 g, 1,81 mmole) em acetato de etilo (3,0 ml), em seguida adicionou-se paládio sobre carbono (5% em proporção catalítica) e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas, sob uma atmosfera de hidrogénio. Após remoção do paládio com cerite, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 30/1), obtendo-se assim o composto desejado (892 mg, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,04 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (br s, 2H), 4,02 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,65-6,97 (m, 12H), 7,26 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo de Produção 46

Síntese de 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo

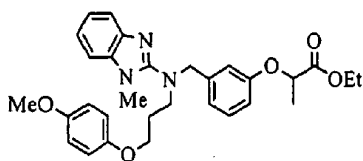


Dissolveu-se 2-[3-[[N-2-aminofenilaminocarbonil-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (108 mg, 0,20 mmole) em tolueno (3,0 ml) e acrescentou-se oxicloreto de fósforo (0,02 ml, 0,20 mmole) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas, a seguir foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1), obtendo-se assim o composto desejado (50,5 mg, 48%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,58 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,97-2,00 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 2H), 4,69 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,72

(d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H) ; 6,76 (dd, $J = 16, 3$ Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 10H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

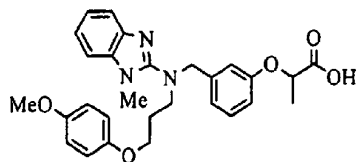
Exemplo de Produção 47

Síntese de 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil] aminometil]fenoxi]propionato de etilo



Dissolveu-se 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (49,0 mg, 0,09 mmole) em dimetilformamida (3,0 ml), em seguida adicionou-se a hidreto de sódio a 55% (4,25 mg, 0,097 mmole), a 0°C, e agitou-se durante 20 minutos. Após a adição de iodeto de metilo (0,007 ml, 0,12 mmole), gota a gota, a 0 °C, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura resultante foi adicionada a água e extraída com acetato de etilo, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-hexano/acetato de etilo = 1/1), obtendo-se assim o composto desejado (40,7 mg, 81%).

^1H RMN(400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,58 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,02 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,88 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,13-4,18 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,14-7,21 (m, 4H), 7,58-7,61 (m, 1H).

Exemplo 112**Síntese de ácido 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil] fenoxi]propiónico**

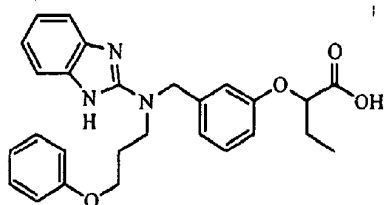
Dissolveu-se 2-[3-[[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propionato de etilo (39,0 mg, 0,075 mmole) em etanol (3,0 ml), e acrescentou-se hidróxido de sódio a 2 mole/L (0,075 ml, 0,15 mmole), gota um gota. A mistura foi agitada durante 5 horas e concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, a mistura resultante foi adicionada a cloreto de amónio saturado e extraída com clorofórmio, obtendo-se uma camada orgânica. A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. A substância resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 30/1), obtendo-se assim o composto desejado (29,3 mg, 79%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,89 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6,55-6,61 (m, 4H), 6,68 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H).

Os compostos dos Exemplos 113 a 124 foram sintetizados da maneira descrita no Exemplo 112.

Exemplo 113

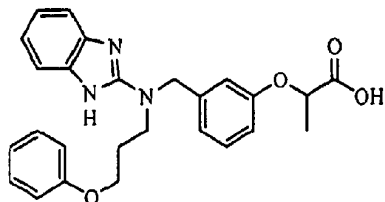
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,02 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,69-6,80 (m, 6H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 5H).

Exemplo 114

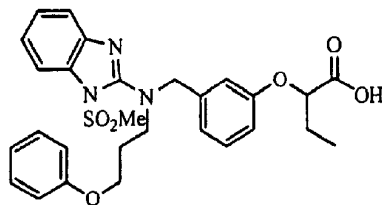
Síntese de ácido 2-[3-[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,38 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,99 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,67-6,76 (m, 6H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,05-7,14 (m, 5H).

Exemplo 115

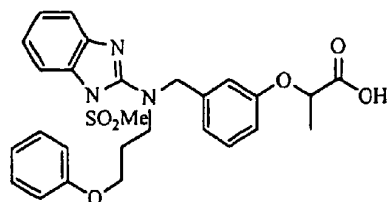
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(1-metanossulfonilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400MHz, CD_3Cl_3) δ 1,26 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,83 (br. s, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,54 (br. s, 2H), 3,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,40 (br, s, 1H), 4,52 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 5H), 7,08-7,29 (m, 6H), 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 116

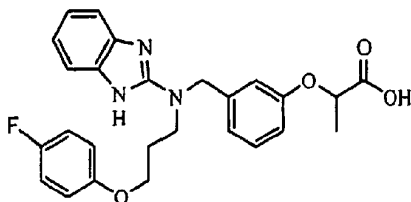
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(1-metanossulfonilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN(400 MHz, CD_3Cl_3) δ 1,43 (br. s, 3H), 2,06 (br. s, 2H), 3,55 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,51-9,61 (m, 3H), 6,75-6,88 (m, 6H), 7,07-7,29 (m, 5H), 7,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Exemplo 117

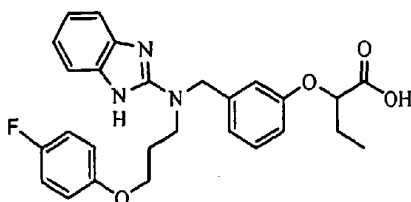
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,16 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,52 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,82-6,85 (m, 5H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Exemplo 118

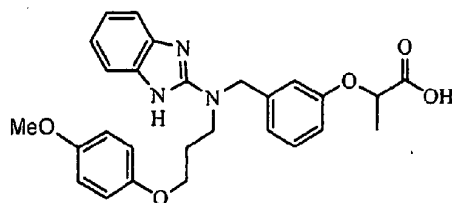
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,16 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 4,01 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,81-6,95 (m, 7H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,30-7,33 (m, 2H).

Exemplo 119

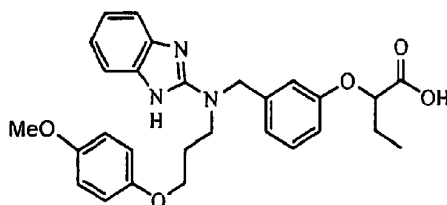
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,39 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,99 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,39 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,55-6,70 (m, 7H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H).

Exemplo 120

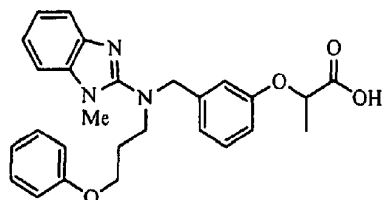
Síntese de ácido 2-[3-[[N-(benzimidazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,85-1,91 (m, 2H), 2,13 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 1$ Hz, 5H), 6,82 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 2H).

Exemplo 121

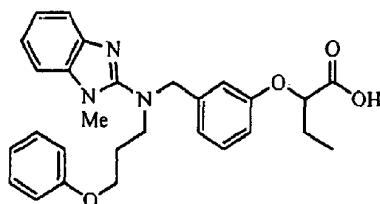
Síntese de ácido 2-[3-[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,90 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,62-6,79 (m, 6H), 7,00-7,06 (m, 5H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H).

Exemplo 122

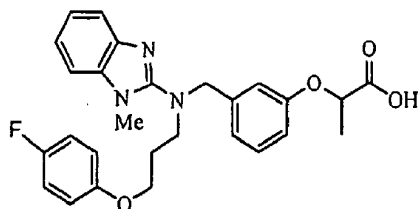
Síntese de ácido 2-[3-[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-fenoxipropil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,38 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,63-6,79 (m, 6H), 7,01-7,06 (m, 5H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H).

Exemplo 123

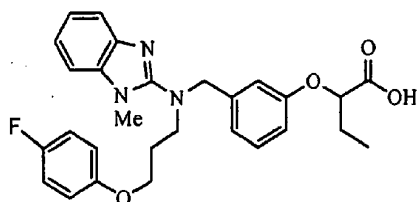
Síntese de ácido 2-[3-[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]propiónico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,39 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,93 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,36-4,44 (m, 3H), 6,59-6,69 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 6H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H).

Exemplo 124

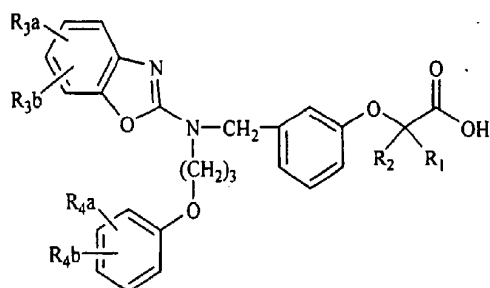
Síntese de ácido 2-[3-[N-(1-metilbenzimidazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,94 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,61-6,81 (m, 7H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,18-7,32 (m, 2H).

Os compostos apresentados nas Tabelas 1 a 4 a seguir foram sintetizados da maneira descrita no Exemplo 1.

Tabela 1



Exem- plo	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}	RMN
125	Me	H	H	H	4-MeSO ₃	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,61 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,05 (quinteto, <i>J</i> = 6Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6Hz, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 15Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,75-6,89 (m, 5H), 7,00 (td, <i>J</i> = 8, 1Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 5H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H).
126	Et	H	H	H	4-MeSO ₃	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,99 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,77 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 6,84-6,88 (m, 3H), 7,06-7,23 (m, 6H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
127	Me	Me	5-Cl	H	H	H	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 2,06 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,82-6,95 (m, 6H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 5H).

128	Me	Me	5-MeO	H	H	H	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (s, 6H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,60 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82-6,96, (m, 7H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H).
129	Me	Me	5-F	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (s, 6H), 2,09 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,69 (dt, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,76-6,96 (m, 6H) 7,01 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
130	Me	Me	5-Cl	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (s, 6H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,63 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,19 (t, = 8 Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H).
131	Me	Me	5-MeO	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (s, 6H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,55 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,76-6,96 (m, 8H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
132	Et	H	5-F	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,96 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,63 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6 Hz 2H), 4,52 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 6,67 (dt, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 5H), 6,92 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).

133	Me	H	5-F	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,51 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,63 (t, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6Hz, 2H), 4,60-4,68 (m, 3H), 6,65 (dt, <i>J</i> = 10, 2 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 4H), 6,91 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H),
134	Et	H	6-F	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,92 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,70 (br, s, 2H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,41 (br, s, 1H), 4,6 (s, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 6,59-6,93 (m, 9H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H).
135	Me	H	6-F	H	H	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,61 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,92-2,15 (m, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,61 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,64-4,76 (m, 1H), 4,71 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 8H), 7,10-7,31 (m, 4H).
136	Et	H	7-F	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,06 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,99 (quinteto, <i>J</i> = 7H, 2H), 2,11 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,96 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,56 (br, s, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 7H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H),
137	Me	H	7-F	H	H	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,62 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,04-2,17 (m, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,96 (t, <i>J</i> = 6Hz, 2H), 4,59-4,82 (m, 3H), 6,61-6,99 (m, 7H), 6,99-7,40 (m, 5H).

138	Et	H	5-F	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,98 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 6,68 (dt, <i>J</i> = 10, 3 Hz, 1H), 6,75-6,95 (m, 7H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
139	Me	H	5-F	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,55 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 4,69 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,68 (dt, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 5H), 6,93 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
140	Et	H	6-F	H	4-F	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,06 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 1,87-2,15 (m, 4H), 3,61 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,67-7,00 (m, 9H), 7,11-7,29 (m, 2H).
141	Me	H	6-F	H	4-F	H	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,97-2,13 (m, 2H), 3,60 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,55-4,76 (m, 3H), 6,69-6,98 (m, 9H), 7,09-7,30 (m, 2H).
142	Et	H	7-F	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,01 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,93 (br. s, 2H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,50 (br. s, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,74-6,80 (m, 4H), 6,85-6,93 (m, 4H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

143	Me	H	7-F	H	4-F	H	^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,63 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,00-2,19 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,61-4,82 (m, 3H), 6,71-7,32 (m, 11 H).
144	Et	H	H	H	3- NO_2	H	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,82-2,05 (m, 2H), 2,05-2,32 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06-7,39 (m, 6H), 7,61 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2 Hz, 1H).
145	Me	H	H	H	3- NO_2	H	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,09 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06-7,22 (m, 4H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,61 (t, J = 2Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H).
146	Et	H	H	H	4-Me	H	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95-1,97 (m, 2H), 2,05 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,60 (td, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,51 (br. s, 1H), 4,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H).

147	Me	H	H	H	4-Me	H	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,08 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,65 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, H), 6,73-6,85 (m, 5H), 6,97-7,05 (m, 3H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H).
148	Et	H	5-CF ₃	H	4-F	H	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,03 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 7H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
149	Me	H	5-CF ₃	H	4-F	H	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,03 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,55 (q, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,72-6,86 (m, 7H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
150	Et	H	5-CF ₃	H	H	H	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,04 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,73-6,82 (m, 6H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).
151	Me	H	5-CF ₃	H	H	H	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,11 (quinteto, J = 6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,68 (q, J = 6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 6H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H).

152	Et	H	5-CH ₃	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,96 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,03 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,65 (q, <i>J</i> = 14 Hz, 2H), 6,73-6,84 (m, 6H), 6,91 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H).
153	Me	H	5-CH ₃	H	4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,05 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,60-4,71 (m, 3H), 6,74-6,85 (m, 6H), 6,91 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H).
154	Et	H	5-CH ₃	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,00 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,66 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,58-4,71 (m, 3H), 6,80-6,95 (m, 7H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 4H).
155	Me	H	5-CH ₃	H	H	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ : 1,59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,08 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,62 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,79-6,85 (m, 6H), 6,93 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H).

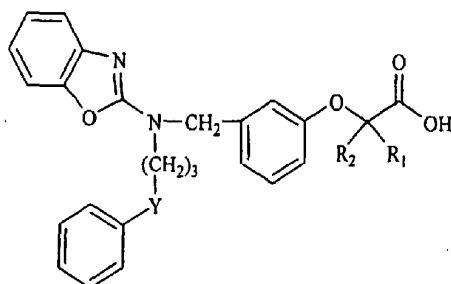
156	Et	H	H	H	3,4-OCH ₂ O	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,97 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,04 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,85 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,52 (br. s, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H), 7,00 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
157	Me	H	H	H	3,4-OCH ₂ O	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,02 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,59 (td, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2H), 3,84 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,59-4,69 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,23 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 7,00 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
158	Et	H	5,6-OCH ₂ O	H	H	¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 1,04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,95 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,05 (quinteto, <i>J</i> = 6Hz, 2H), 3,57 (dt, <i>J</i> = 7, 3 Hz, 2H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,62 (q, <i>J</i> = 16 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 6H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H).
159	Me	H	5,6-OCH ₂ O	H	H	¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 1, 55 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,06 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,59 (dt, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,56-4,67 (m, 3H) 5,89 (s, 2H), 6,74-6,84 (m, 7H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H) , 7,16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H).

160	Et	H	H	H	2-Me	4-Me	¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 1,03 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,95 (br. s, 2H), 2,09 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,64 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,51 (br. s, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
161	Me	H	H	H	2-Me	4-Me	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,55 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,63 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,61-4,70 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,7 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 4H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
162	Et	H	H	H	3-Me	4-Me	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,95 (br. s, 2H), 2,05 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,60 (td, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,50 (br. s, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

163	Me	H	H	H	3-Me	4-Me	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,05 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,61 (td, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 4,60-4,70 (m, 3H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H),
164	Et	H	H	H	2-F	4-F	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,95 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,70 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,68-6,88 (m, 6H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
165	Me	H	H	H	2-F	4-F	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,07 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,63 (td, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 3H), 6,68-6,88 (m, 6H), 6,99 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
166	Et	H	H	H	3-F	4-F	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,02 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,96 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,03 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,80-6,86 (m, 3H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H).

167	Me	H	H	H	3-F	4-F	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,03 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,59-4,70 (m, 3H), 6,48 (dd, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,79-6,86 (m, 3H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
168	Et	H	5,6-OCH ₂ O		4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,06 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,97-2,05 (m, 4H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,53-4,66 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,73-6,76 (m, 3H), 6,82-6,84 (m, 4H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
169	Me	H	5,6-OCH ₂ O		4-F	H	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,52 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,04 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,55-4,64 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,73-6,83 (m, 7H), 6,91 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 8Hz, 1H).
170	Me	Me	H	H	3,4-OCH ₂ O		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,51 (s, 6H), 1,95 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,51 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,77 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,91 (td, <i>J</i> = 8, 1Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 5H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

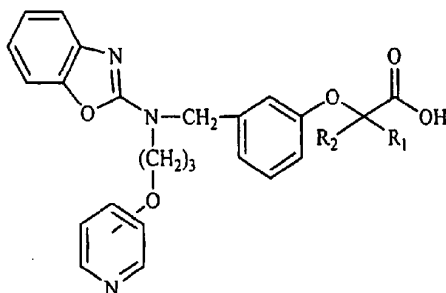
Tabela 2



Exem- plo	R ₁	R ₂	Y	RMN
171	Et	H	S	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,87-1,94 (m, 4H), 2,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10-7,28 (m, 9H).
172	Me	H	S	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,52 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,92 (quinteto, J = 7 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,60-4,77 (m, 3H), 6,79-6,85 (m, 3H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 9H).
173	Et	H	CONH	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,79-1,85 (m, 4H), 3,30 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,89 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7 Hz, 2H).

174	Me	H	CONH	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,64 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,52 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7$ Hz, 2H).
175	Et	H	NHCO	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,03 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,79-7,06 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 5H), 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H).
176	Me	H	NHCO	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,42 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,57 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 5H), 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H).
177	Et	H	NH	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,80-1,84 (m, 4H), 3,04 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,60 (br. d, 2H), 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,98 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
178	Me	H	NH	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,94 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,66-4,72 (m, 3H), 6,59-6,63 (m, 3H), 6,74-6,87 (m, 3H), 6,96-7,29 (m, 7H).

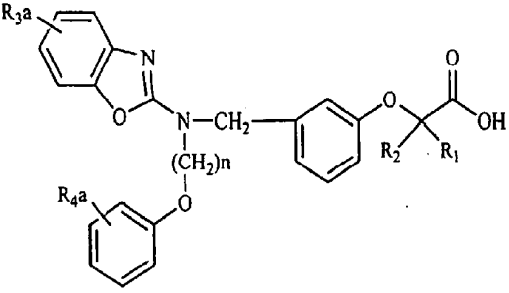
Tabela 3



Exem- plo	R ₁	R ₂	Piridilo	RMN
179	Et	H	3-Pi	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,99 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2,10 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,93 (br. s, 2H), 4,52 (q, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,71 (q, <i>J</i> = 15 Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 3H), 7,01 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 5H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H).
180	Me	H	3-Pi	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 3H), 2,09 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,94 (br. s, 2H), 4,60-4,73 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 6H), 8,11 (br. s, 2H).
181	Et	H	2-Pi	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,24 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,97-2,19 (m, 4H), 3,54-3,70 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,57 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 5H), 7,14 (dt, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,64 (dt, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H).

182	Me	H	2-Pi	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,50 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,68 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86-7,00 (m, 5H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,32 (d; J = 8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H).
-----	----	---	------	---

Tabela 4

						
Exem- plo	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n	RMN
183	Et	H	6-F	4-F	2	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,98 (br. s, 2H), 3,79 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,54 (br. s, 1H), 4,79 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,82-6,94 (m, 6H), 7,01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H).

184	Me	H	H	2-F	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,50 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,09 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,97 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,61-4,70 (m, 3H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
185	Me	Me	H	4-F	2	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (s, 6H), 3,82 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,73-6,77 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 4H), 7,02 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
186	Me	H	H	4-F	2	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,69 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
187	Me	H	H	4-F	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,06 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,62-4,72 (m, 3H), 6,74-6,82 (m, 4H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,00 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

188	Me	H	F	4-F	2	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,54 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,66 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 6,85-6,93 (m, 4H), 7,01 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
189	Et	H	F	4-F	2	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,01 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,92 (quinteto, $J = 8$ Hz, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 4H), 7,01 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
190	Et	H	4-OH	H	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,97 (br, 4H), 3,39 (br, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,35-4,49 (m, 3H), 6,4 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,70-6,94 (m, 8H), 7,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).
191	Et	H	5-OH	H	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,94 (quinteto, $J = 8$ Hz, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,70 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,62 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 6,45-6,58 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 6H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H).

192	Me	H	4-OH	H	3	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,41 (q, $J = 18$ Hz, 2H), 4,66 (br. s, 1H), 6,65 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 4H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).
193	Me	H	5-OH	H	3	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,56-4,70 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 6H), 6,92 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H).
194	Me	H	7-OH	H	3	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,65 (br. s, 1H), 6,60 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,4-7,27 (m, 11 H).
195	Et	H	H	4-OH	3	^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,65-6,90 (m, 7H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,12-7,38 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

196	Et	H	4-OH	4-F	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,95 (quinteto, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2,04 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,56 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,48 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,70-6,82 (m, 7H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
197	Et	H	5-OH	4-F	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,03 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 1,94 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 3,72 (q, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,65-4,81 (m, 2H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,83-7,05 (m, 7H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
198	Et	H	4-OH	4-OMe	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,92-1,98 (m, 4H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,44-4,51 (m, 3H), 6,66-6,88 (m, 10H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
199	Me	H	4-OH	4-OMe	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,55 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,97 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,71-6,88 (m, 7H), 6,88 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

200	Me	H	6-OH	4-OMe	3	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2,1-2,05 (m, 2H), 3,59 (br. s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (br. s, 2H), 4,50-4,69 (m, 3H), 6,50 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 7H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H).
201	Me	H	5-MeCO ₂	H	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,09 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,59-4,74 (m, 3H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 7H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H).
202	Me	H	5-Cl	H	3	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,57-4,76 (m, 3H), 6,76-6,98 (m, 7H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,14-7,34 (m, 4H).
203	Me	H	5-Cl	4-Cl	3	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,60 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,13 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,68 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,96 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,65-4,77 (m, 3H), 6,76-6,89 (m, 5H), 6,98 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 5H).

204	Me	H	5-Cl	4-MeO	3	^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,05 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,60-4,72 (m, 3H), 5,56 (br, s, 1H), 6,77-6,87 (m, 7H), 6,93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2$ Hz, 1H).
205	Me	H	5-MeO	H	3	^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,59 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,91 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,54-4,75 (m, 3H), 6,55 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,73-6,98 (m, 7H), 7,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H).
206	Me	H	5-MeO	4-Cl	3	^1H -MMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,04 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,55-4,71 (m, 3H), 6,56 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H).
207	Me	H	5-MeO	4-MeO	3	^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2,03 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,58-4,71 (m, 3H), 6,55 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 6H), 6,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

208	Me	H	7-MeO	H	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,10 (quinteto, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3,65 (tt, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,64-4,74 (m, 3H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 5H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H).
209	Me	H	4-OH	H	3	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,55 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 1,95 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,43 (br, 2H), 3,84 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 6,70-6,79 (m, 6H), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,10 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
210	Me	Me	H	3-NO ₂	3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 2,04-2,16 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,79-6,93 (m, 3H), 6,98 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,77 (td, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H).
211	Me	Me	H	4-MeSO ₃	3	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 2,07 (tt, <i>J</i> = 7, 6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,60 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,79-6,92 (m, 5H), 7,00 (td, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

212	Et	H	4-MeO	4-F	3	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,95 (quinteto, $J = 7$ Hz, 2H), 2,10 (quinteto, $J = 6$ Hz, 2H), 3,63-3,68 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,49 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 13$ Hz, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 3H), 6,84-7,00 (m, 6H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H),
213	Me	H	5-Cl	4-Cl	2	^1H -RMN (270 MHz, CD_3OD) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,89 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,79 (dd, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,81-6,93 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 2$ Hz, 1H).
214	Me	H	5-Cl	4-MeO	2	^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,79 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,69-4,84 (m, 3H), 6,75-6,92 (m, 5H), 6,96 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H).
215	Me	H	5-Cl	H	2	^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,71 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,79-6,98 (m, 7H), 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

216	Me	H	5-F	H	2	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,80-3,84 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,65 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,68 (td, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 5H), 6,92 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H).
217	Me	H	H	3- NO_2	2	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,79-3,90 (m, 2H), 4,19 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,72 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H).
218	Me	H	H	4-MeSO ₃	2	^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,72 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 5H), 7,03 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7,09-7,30 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 7$ Hz, 1H).
219	Me	H	H	4-OH	2	^1H RMN (270 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 1,57 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,83 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,64 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,78-4,92 (m, 2H), 6,66-6,88 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-7,37 (m, 5H).

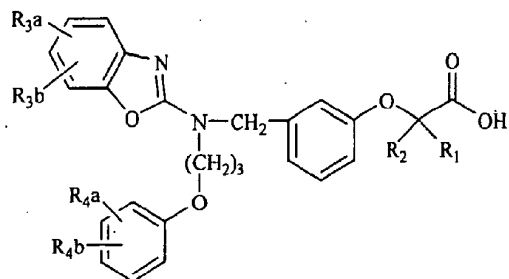
220	Me	H	5-MeO	H	2	$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,77 (br. s, 5H), 4,12 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 6H), 6,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H).
221	Me	H	5-MeO	4-Cl	2	$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,67-3,84 (m, 5H), 4,06 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,70 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,13-7,23 (m, 3H).
222	Me	H	5-MeO	4-MeO	2	$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 3,73-3,82 (m, 8H), 4,06 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,71 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6,71-6,90 (m, 7H), 6,95 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H).
223	Me	Me	5-Cl	H	2	$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (s, 6H), 3,80 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,71 (br. s, 1H), 6,80-6,98 (m, 6H), 7,11-7,26 (m, 6H).

224	Me	Me	5-Cl	4-Cl	2	¹ H-RMN (270 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,45 (s, 6H), 3,87 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,22 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (br. s, 1H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
225	Me	Me	H	3-NO ₂	2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 6,83-7,08 (m, 4H), 7,08-7,30 (m, 4H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).
226	Me	Me	H	4-MeSO ₃	2	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 3,83 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,86-6,90 (m, 4H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,04 (td, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1H), 7,11-7,30 (m, 5H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H).
227	Me	Me	5-MeO	H	2	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,58 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 6,85-6,93 (m, 5H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H).
228	Me	Me	5-MeO	4-Cl	2	¹ H-RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4,10 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,73 (dt, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 6,86-6,95 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H).

229	Et	H	5-F	H	2	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,02 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,93 (quinteto, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,83 (q, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 4,17 (t, <i>J</i> = 5 Hz 2H), 4,48 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 2H), 6,69 (dt, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 5H), 6,93 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1H), 7,11 -7,14 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H).
230	Et	H	H	3-NO ₂	2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,07 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 4,13-3,22 (m, 2H), 4,56 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,80-6,96 (m, 3H), 6,98-7,30 (m, 5H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,62-7,63 (m, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H).
231	Et	H	H	4-MeSO ₃	2	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 1,08 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 2,00 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 6,74-6,93 (m, 5H), 7,02 (td, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1H), 7,08-7,30 (m, 5H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H).

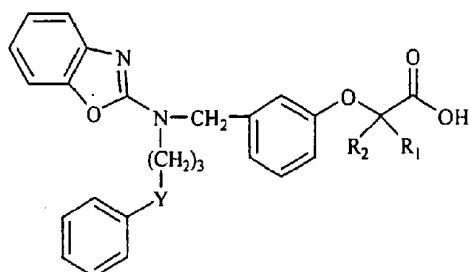
Também podem ser sintetizados os compostos apresentados nas Tabelas 5 a 8.

Tabela 5



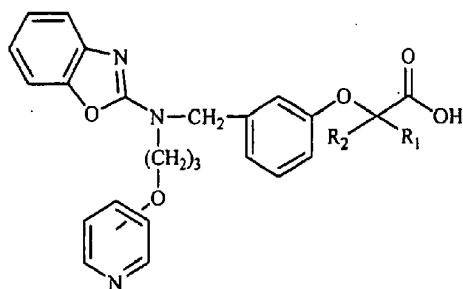
Exemplo	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{4a}	R _{4b}
232	Me	H	5-MeSO ₃	H	H	H
233	Et	H	5-MeSO ₃	H	H	H
234	Me	H	5-MeSO ₂	H	H	H
235	Et	H	5-MeSO ₂	H	H	H
236	Me	Me	5-F	H	H	H
237	Me	Me	H	H	4-F	H
238	Et	H	4-F	H	H	H
239	Me	H	4-F	H	H	H
240	Et	H	4-F	H	4-F	H
241	Me	H	4-F	H	4-F	H
242	Et	H	4-F	6-F	H	H
243	Me	H	4-F	6-F	H	H

Tabela 6



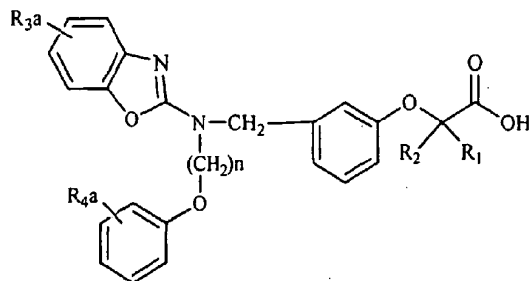
Exemplo	R ₁	R ₂	Y
244	Et	H	SO ₂
245	Et	H	NHSO ₂
246	Me	H	NHSO ₂
247	Et	H	NMe
248	Me	H	NMe

Tabela 7



Exemplo	R ₁	R ₂	Piridilo
249	Et	H	4-Pi
250	Me	H	4-Pi

Tabela 8



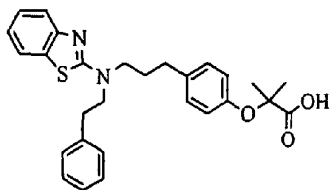
Exemplo	R ₁	R ₂	R _{3a}	R _{4a}	n
251	Et	H	6-OH	H	3
252	Et	H	7-OH	H	3
253	Me	H	6-OH	H	3
254	Me	H	H	4-OH	3
255	Et	H	6-OH	4-F	3
256	Et	H	7-OH	4-F	3
257	Et	H	4-OH	4-OH	3
258	Et	H	5-OH	4-OH	3
259	Et	H	6-OH	4-OH	3
260	Et	H	7-OH	4-OH	3
261	Et	H	5-OH	4-one	3
262	Et	H	6-OH	4-OMe	3
263	Et	H	7-OH	4-OMe	3
264	Me	H	5-OH	4-OMe	3
265	Me	H	7-OH	4-OMe	3

Exemplo de Teste 1

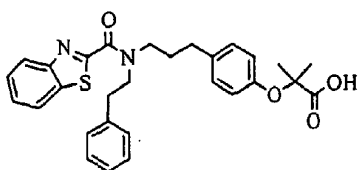
Os efeitos de activação dos PPAR pelos compostos da presente invenção representados pela fórmula (1) e pelos compostos de comparação revelados em WO 02/46176 (daqui em diante referidos como os compostos A, B, e C) foram

determinados pelo seguinte método (Proc. Natl. Acad. Sci., 92, pp. 7297-7301, 1995; Journal of Lipid Research, 40, pp. 2099-2110, 1999; e Proc. Natl. Acad. Sci, 98, pp. 5306-5311, 2001).

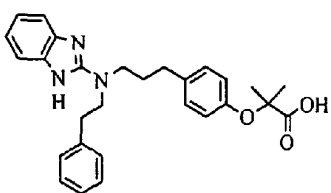
Composto A



Composto B



Composto C



(1) Métodos de determinação

Ensaio de transfecção

Células COS-7 da linha celular do rim do macaco verde africano foram utilizadas em todos os ensaios de transfecção. As células foram cultivadas em meio DMEM, complementado com soro bovino fetal a 10%, ácido glutâmico e um antibiótico, sob uma atmosfera de CO₂ a 5%, humidificada.

As células foram transfectadas com um reagente de lipofectamina e uma mistura contendo um plasmídeo de expressão, o plasmídeo repórter da luciferase do pirilampo. Como controlo interno da eficiência de transfecção utilizou-se um plasmídeo de expressão da β -galactosidase. Cada vector de expressão continha um domínio de ligação ao DNA do factor de transcrição da levedura Gal4 e os domínios de ligação ao ligante α (166-467aa), γ (182-505aa) ou δ (137-441aa) de PPAR humanos.

Células transientemente transfectadas foram incubadas com DMEM com 0,2% FCS, com ou sem composto. Após 16 horas, as actividades da luciferase e da β -galactosidase do lisado de células foram determinadas.

Cada composto foi dissolvido em, e diluído com sulfóxido de dimetilo (DMSO) e a concentração de DMSO do meio DMEM (contendo 0,2% de soro) foi ajustada a 0,1% após tratamento das células. Os compostos de controlo positivo utilizados foram WI 14643, troglitazona (Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp. 527-550, 2000), e GW 501516 (Proc. Natl. Acad. Sci., 98, pp. 5306-5311, 2001) para PPAR α , PPAR γ , e PPAR δ , respectivamente.

A Tabela 9 mostra a actividade agonista (para hPPAR α , hPPAR γ , hPPAR δ) dos compostos da presente invenção e dos compostos de comparação.

Tabela 9

Exemplo	hPPAR ; CE ₅₀ (μ M)		
	α	γ	δ
1	0,01	>100	1,6
2	0,01	7,3	2,5
3	0,01	> 100	1,8
6	0,07	3,5	>100

Exemplo	hPPAR ; CE ₅₀ (μM)		
	α	γ	δ
9	0,01	1,2	2,4
12	1,2	>100	>100
13	0,01	>50	2
14	0,0002	> 100	1,7
15	0,05	>100	1,5
18	0,07	1,2	>100
19	0,0001	1,2	>100
20	0,1	1,2	2,0
24	0, 03	1,4	2,3
31	0,09	> 100	>50
34	0,06	1,2	1,6
35	0,02	1,2	1,6
36	0,05	2,1	1,6
37	0,07	4,2	1,5
38	0,05	1,5	1,4
39	0,08	9,1	1,6
41	0,04	2	>50
43	0,07	> 100	5,3
44	0,08	> 100	1,6
45	0,01	6,3	1,8
46	0,01	>100	1,8
47	0,04	>50	1,5
48	0,08	5, 2	2
49	0,02	1, 5	1,5
50	0,04	2, 6	1,4
51	0,03	3,8	1,4
52	0,01	2	0,4
53	0,06	3,9	1,9

Exemplo	hPPAR ; CE ₅₀ (μM)		
	α	γ	δ
78	0,03	1,1	> 100
82	0,002	1,2	2,5
83	0,002	0,91	1,6
85	0,001	1,1	1,6
87	0,003	0,94	1,2
88	0,011	2,9	3,7
93	0,009	> 10	5,1
96	0,001	1,1	1,2
132	0,003	1,0	1,1
140	0,007	1,3	1,8
146	0,001	0,2	0,1
153	0,003	2,5	1,4
155	0,011	>10	1,8
157	0,004	1,2	1,3
158	0,005	1,6	1,1
159	0,009	> 10	1,5
169	0,004	> 10	2,0
183	0,004	0,4	2,4
186	0,02	5,5	10
189	0,003	1,0	1,3
204	0,01	1,6	1,8
206	0,01	1,4	1,7
229	0,006	> 10	1,8
231	0,013	>10	>100
Composto A	0,11	0,2	0,4
Composto B	0,12	0,7	0,9
Composto C	–	–	–

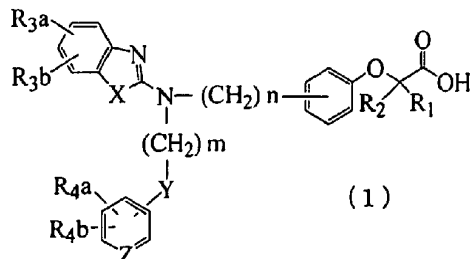
As selectividades determinadas dos compostos A e B em relação aos hPPAR α eram baixas e, concretamente, os seus níveis eram apenas 10 vezes inferiores aos valores de CE₅₀. Além disso, o composto C não exibia activação de nenhuma isoforma dos hPPAR. Em contraste, os compostos da presente invenção exibam uma excelente selectividade pelos hPPAR α , demonstrando claramente que os compostos da presente invenção possuem uma selectividade elevada pelos hPPAR α , comparado com os compostos A, B, e C revelados em WO 02/46176.

As Figs. 1 a 5 mostram os factores de activação, para cada isoforma dos hPPAR, dos compostos da presente invenção (Exemplos 1 e 2) e dos compostos de comparação (compostos A, B, e C), determinados aos correspondentes valores de CE₅₀ na activação do hPPAR α e a concentrações 10 vezes superiores às dos valores de CE₅₀. O factor de activação é definido pela razão entre a actividade do composto de teste e a actividade do controlo, o qual contém apenas o solvente (DMSO) e não composto de teste. Como é evidente destas Figuras, os compostos dos Exemplos 1 e 2 não exibem praticamente qualquer activação do hPPAR γ e do hPPAR δ , mesmo a uma concentração 10 vezes superior ao valor da CE₅₀ na activação do hPPAR α , ao passo que os compostos A e B activam fortemente o hPPAR γ e o hPPAR δ a uma concentração 10 vezes superior ao valor de CE₅₀ na activação do hPPAR α . O Composto C não activou nenhuma isoforma dos hPPAR. Os resultados indicam que os compostos da presente invenção podem ser utilizados como excelentes activadores selectivos para o hPPAR α .

Lisboa, 2011-03-28

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula (1):



(na qual cada um entre R_1 e R_2 , os quais podem ser iguais ou diferentes um do outro, representa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo etilo; cada um entre R_{3a} , R_{3b} , R_{4a} e R_{4b} , os quais podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio, um grupo nitro, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi C_{1-4} , um grupo alquilcarboniloxi C_{1-4} , um grupo dialquil(C_{1-4})amino, um grupo alquilsulfoniloxi C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfinilo C_{1-4} , ou um grupo alquiltio C_{1-4} , ou R_{3a} e R_{3b} , ou R_{4a} e R_{4b} podem estar unidos para formar um grupo alquilenodioxi; X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, ou N- R_5 (R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_{1-4} , um grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , ou um grupo alquiloxycarbonilo C_{1-4}); Y representa um átomo de oxigénio, S(O)₁ (1 é um número de 0 a 2), um grupo carbonilo, um grupo carbonilamino, um grupo aminocarbonilo, um grupo sulfonilamino, um grupo aminossulfonilo, ou NH; Z representa CH ou N; n é um número de 1 a 6; e m é um número de 2 a 6) ou um seu sal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X representa um átomo de oxigénio, Y representa um átomo de oxigénio e Z representa CH.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado entre

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-fluorofenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-clorofenoxi)etil)-aminoetil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-2-(4-fluorofenoxi)etil)-aminoetil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxi]propiónico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxiacético,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-fenoxipropil)aminometil]-fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]butírico,

ácido 2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil)-aminometil]fenoxi]propiónico.

4. Fármaco que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5. Fármaco terapêutico para a dislipidemia que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

6. Fármaco terapêutico para a arteriosclerose que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

7. Fármaco terapêutico para a diabetes que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

8. Fármaco terapêutico para complicações da diabetes que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

9. Fármaco terapêutico para a inflamação que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

10. Fármaco terapêutico para doenças cardíacas que compreende, como um princípio activo, um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

11. Composição farmacêutica que compreende um composto ou um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e um transportador farmacologicamente aceitável.

12. Utilização de um composto ou de um seu sal como referido em qualquer uma das reivindicações de 1 to 3, na produção de um fármaco.

Lisboa, 2011-03-28

Fig. 1

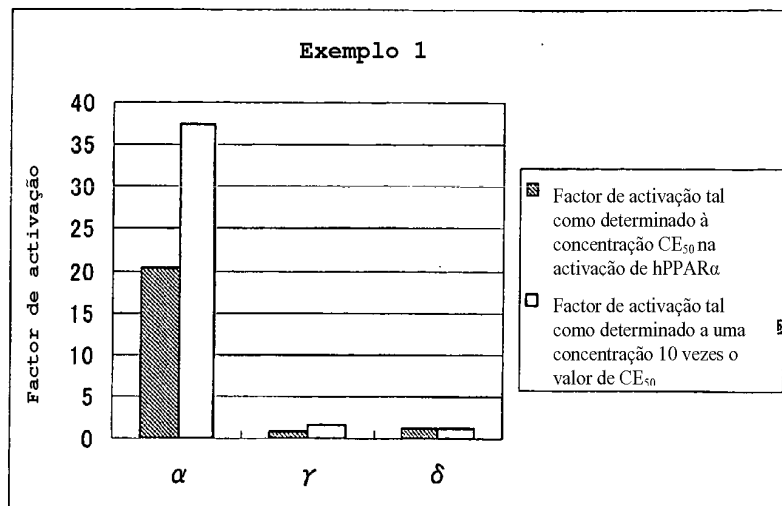


Fig. 2

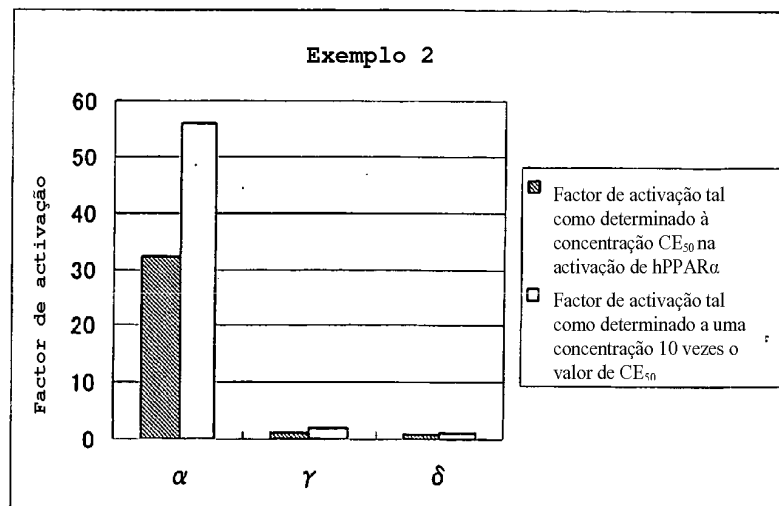


Fig. 3

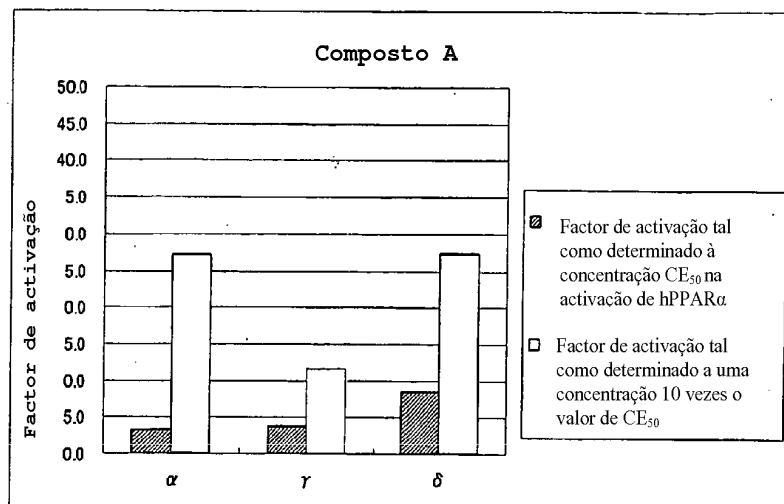


Fig. 4

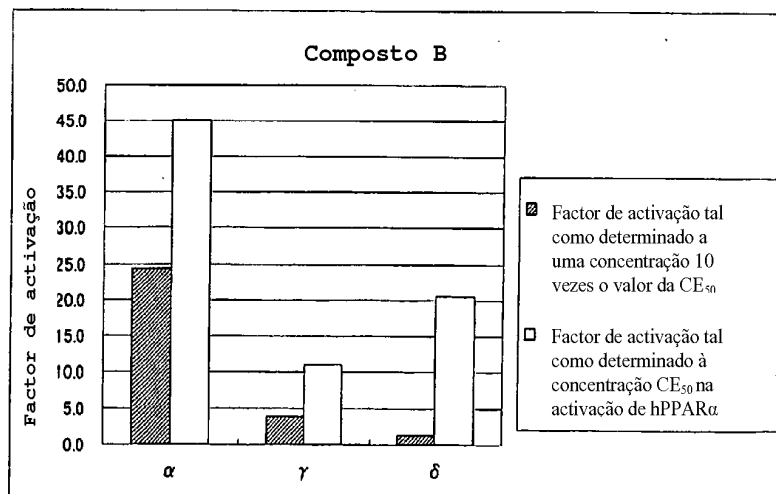


Fig. 5

