

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

(22) Data de pedido: 2006.09.26	(73) Titular(es): SANOFI	
(30) Prioridade(s): 2005.09.29 EP 05021235	54 RUE LA BOÉTIE 75008 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2008.06.18	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.01 209/2012	STEFANIE KEIL	DE
	WOLFGANG WENDLER	DE
	KAREN CHANDROSS	US
	MATTHIAS URMANN	DE
	HANS MATTER	DE
	(74) Mandatário:	
	ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA COM GRUPO FENILO, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO FÁRMACOS**

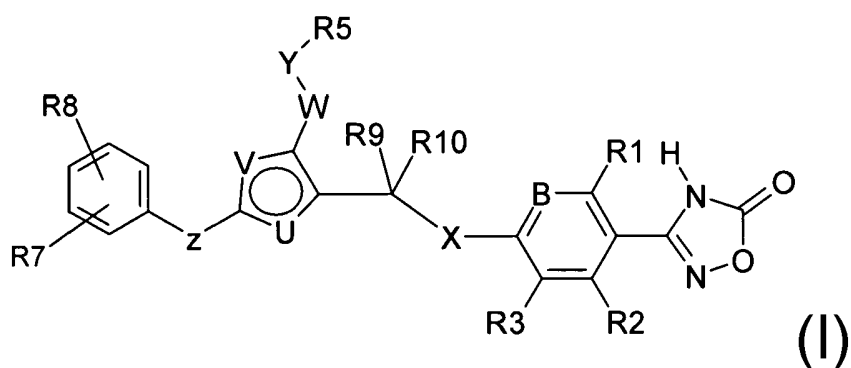
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]- OXADIAZOL-5-ONA COM GRUPO FENILO EM TODAS AS SUAS FORMAS ESTEREOISOMÉRICAS E MISTURAS EM QUALQUER PROPORÇÃO, E SEUS SAIS E FORMAS TAUTOMÉRICAS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS QUE EXIBEM ACTIVIDADE AGONISTA DE PPARDELTA. O QUE É DESCRITO SÃO COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), EM QUE OS RADICAIS SÃO COMO DEFINIDOS E OS SEUS SAIS FISIOLÓGICAMENTE ACEITÁVEIS E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO. OS COMPOSTOS SÃO ADEQUADOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE ÁCIDOS GORDOS E DISTÚRBIOS DE UTILIZAÇÃO DA GLUCOSE, BEM COMO DE DISTÚRBIOS EM QUE ESTÁ ENVOLVIDA RESISTÊNCIA À INSULINA E DISTÚRBIOS DESMIELINIZANTES E OUTROS DISTÚRBIOS NEURODEGENERATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO.

RESUMO

"DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA COM GRUPO FENILO, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO FÁRMACOS"

A invenção refere-se a derivados de fenil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona com grupo fenilo em todas as suas formas estereoisoméricas e misturas em qualquer proporção, e seus sais e formas tautoméricas fisiologicamente aceitáveis que exibem actividade agonista de PPARdelta. O que é descrito são compostos da fórmula (I), em que os radicais são como definidos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para a sua preparação. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios do metabolismo de ácidos gordos e distúrbios de utilização da glucose, bem como de distúrbios em que está envolvida resistência à insulina e distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e periférico.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA COM GRUPO FENILO, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO FÁRMACOS"

A invenção refere-se a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ona com grupo fenilo e aos seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais que exibem actividade agonista de PPARdelta.

Agonistas de PPARdelta foram descritos na técnica anterior (e. g. documentos WO 01/00603, WO 02/092590, WO 2004/080943, WO 2005/054213 e WO 2005/097786). Compostos compreendendo uma característica oxadiazolona como inibidores de factor Xa foram divulgados no documento DE 10112768 A1, agentes hipoglicémicos orais no documento WO 96/13264. A partir do documento WO 97/40017 são conhecidos compostos possuindo um grupo fenilo ligado a heterociclos como moduladores de moléculas com unidades de reconhecimento de fosfotirosina. Derivados de benzeno como inibidores de esqualeno-sintase e proteína-farnesiltransferase são descritos no documento WO96/34851.

Os documentos WO2005/097762 e EP-A-1586573, os quais têm datas de publicação anteriores à data de apresentação da presente invenção, descrevem agonistas de PPAR delta, o documento WO 2005/097762 aqueles que possuem um grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ona e o documento EP-A-1586573 aqueles que possuem um elemento de ligação em ponte linear. No documento US-A-5641796 são descritos agentes hipoglicémicos orais compreendendo um grupo oxadiazolona. Os documentos

EP-A-1424330 e US-B1-6710063 divulgam activadores de PPARdelta com um grupo carboxílico ou tetrazole terminal. Kulkarni *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry, Elsevier Science Ltd., GB, 1999, 1475 - 1485) descreve agentes anti-hiperglicémicos possuindo um grupo 2,4-tiazolidina-diona-metilo terminal. Derivados de ariltiazolidinadiona e ariloxazolidinadiona são mencionados no documento WO 00/78313 e o documento WO 96/13264 descreve agentes hipoglicémicos orais, compreendendo um grupo oxadiazolona terminal directamente ligado ao grupo fenilo/piridilo vizinho.

A invenção é baseada no objectivo de proporcionar compostos que permitam a modulação terapêuticamente utilizável do metabolismo de lípidos e/ou hidratos de carbono e são, deste modo, adequados para a prevenção e/ou tratamento de doenças, tais como a diabetes de tipo 2 e a aterosclerose e as suas diversas sequelas. Outro objectivo da invenção é tratar distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervosos central e periférico.

Foi constatada uma série de compostos que modulam a actividade dos receptores de PPA. Os compostos são adequados, em particular, para activar os PPARdelta e PPARalfa, sendo, contudo, possível variar o grau de activação relativa dependendo dos compostos.

Os compostos da presente invenção são:

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
il]-propoxi}fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-
2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-
fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-
il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-
fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-{(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

Esta invenção abrange também todas as combinações de aspectos preferidos da invenção aqui descrita.

Os átomos de carbono opticamente activos presentes nos compostos da fórmula I podem ter, independentemente uns dos outros, a configuração R ou a configuração S. Os compostos da fórmula I podem estar presentes na forma de enantiómeros puros ou diastereómeros puros ou na forma de misturas de enantiómeros e/ou diastereómeros, por exemplo na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiómeros puros e misturas de enantiómeros bem como a diastereómeros puros e misturas de diastereómeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais de dois estereoisómeros da fórmula I e compreende todas as proporções dos estereoisómeros nas misturas. No caso dos compostos da fórmula I poderem estar presentes como isómeros E ou isómeros Z (ou isómeros cis ou isómeros trans) a invenção refere-se aos isómeros E puros e isómeros Z puros e às misturas E/Z em todas as proporções. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Os diastereómeros, incluindo os isómeros E/Z, podem ser separados nos isómeros individuais, por exemplo, por cromatografia. Os racematos podem ser separados nos dois enantiómeros por métodos correntes, por exemplo por cromatografia sobre fases quirais ou por resolução, por exemplo por cristalização de sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente activos. Os compostos da fórmula I estereoquimicamente uniformes também podem ser obtidos utilizando materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou utilizando reacções estereosselectivas.

Os compostos da fórmula I podem existir na forma dos seus racematos, misturas racémicas, enantiómeros puros, diastereómeros e misturas de diastereómeros bem como nas suas formas tautoméricas. A presente invenção abrange todas estas formas isoméricas e tautoméricas dos compostos da fórmula I. Estas formas isoméricas podem ser obtidas por métodos conhecidos, mesmo que não estejam especificamente descritos em alguns casos. Devido à sua solubilidade em água ser maior do que a dos compostos iniciais ou básicos, os sais farmaceuticamente aceitáveis são particularmente adequados para aplicações médicas. Estes sais têm de ter um anião ou catião farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção são os sais de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e ácido sulfúrico, e de ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfónico, benzóico, cítrico, etanossulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanossulfónico, succínico, p-toluenossulfónico e ácido tartárico. Os sais básicos farmaceuticamente aceitáveis adequados são os sais de amónio,

sais de metais alcalinos (tais como sais de sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (tais como sais de magnésio e cálcio), e sais de trometamol (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Os sais com um anião farmacologicamente inaceitável, tal como, por exemplo, trifluoroacetato, pertencem igualmente ao contexto da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente aceitáveis e/ou para serem utilizados em aplicações não terapêuticas, por exemplo *in vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" aqui utilizado refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto da fórmula I da invenção, por exemplo um éster, que ao ser administrado a um mamífero, tal como, por exemplo, um humano é capaz de formar (directa ou indirectamente) um composto da fórmula I ou um seu metabolito activo.

Os derivados fisiologicamente funcionais também incluem profármacos dos compostos da invenção, como descritos, por exemplo, em H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais profármacos podem ser metabolizados *in vivo* num composto da invenção. Estes profármacos podem ser por si só activos ou não.

Os compostos da invenção também podem existir em várias formas polimórficas, por exemplo como formas polimórficas cristalinas e amorfas. Todas as formas polimórficas dos compostos da invenção pertencem ao contexto da invenção e são um outro aspecto da invenção.

Todas as referências a "composto(s) de fórmula I" a seguir referem-se ao(s) composto(s) da fórmula I como descrito(s) acima, e os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como aqui descritos.

Utilização

Esta invenção refere-se ainda à utilização de compostos da fórmula I e as suas composições farmacêuticas como ligandos de PPAR. O ligandos de PPAR da invenção são adequados como moduladores da actividade do PPAR.

Os receptores activados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) são factores de transcrição que podem ser activados por ligandos e pertencem à classe de receptores hormonais nucleares. Existem três isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgama e PPARdelta (idêntico a PPARbeta), os quais são codificados por genes diferentes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

Nos humanos, o PPARgama existe em três variantes, PPARgama₁, gama₂ e gama₃, os quais são o resultado da utilização alternativa de promotores e da excisão-união diferencial de ARNm. Os diferentes PPAR têm diferente distribuição no tecido e modulam funções fisiológicas diferentes. Os PPAR desempenham um papel chave em vários aspectos da regulação de um grande número de genes, cujos produtos estão directa ou indirectamente envolvidos de forma crucial no metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Assim, por exemplo, o receptor PPARalfa desempenha um papel importante na regulação do catabolismo de ácidos gordos ou

metabolismo de lipoproteínas no fígado, enquanto o PPAR γ está envolvido de forma crucial, por exemplo, na regulação da diferenciação de células adiposas. Contudo, além disso, os PPAR também estão envolvidos na regulação de muitos outros processos fisiológicos, incluindo aqueles que não estão directamente relacionados com o metabolismo de hidratos de carbono ou lípidos. A actividade dos diferentes PPAR pode ser modulada por vários ácidos gordos, derivados de ácidos gordos e compostos sintéticos em graus diferentes. Para revisões relevantes sobre as funções, efeitos fisiológicos e fisiopatologia, ver: Berger, J. et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (4), 527-550; Kliwer, S. et al., *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. e Berger, J.P., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2003, 27 Supl 3, 17-21; Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8), 609-32).

De entre as três isoformas de PPAR, as funções fisiológicas do PPAR δ têm permanecido um enigma desde há muito tempo. O primeiro papel farmacológico proposto para o PPAR δ foi a regulação da homeostasia do colesterol. Foi demonstrado que o ligando algo selectivo de PPAR δ L-165041 aumenta o colesterol no plasma num modelo animal diabético (Berger J. et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336). Em macacos rhesus obesos, resistentes a insulina, o ligando potente e selectivo de PPAR δ GW501516 aumenta o colesterol HDL, diminui os níveis de colesterol LDL, triglicéridos e insulina no plasma (Oliver, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5361). O agonista duplo de PPAR δ /PPAR α YM-16638 reduz significativamente os lípidos no plasma em macacos rhesus e cinomolgos (Goto, S. et al., *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) e actua de um modo semelhante em ensaios clínicos de duas

semanas em voluntários saudáveis (Shimokawa, T. *et al.*, Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

Publicações mais recentes salientam que o PPARdelta é um alvo importante para o tratamento de dislipidemia, resistência à insulina, diabetes de tipo 2, aterosclerose e síndrome X (Wang, Y-X. *et al.*, Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. *et al.*, FASEB J., 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T. *et al.*, PNAS, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D. *et al.*, BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. *et al.*, Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ; Lee, C.H. *et al.*, Science, 2003, 302, 453-457).

Além das suas ações como um regulador do metabolismo de lípidos, glucose e colesterol, o PPARdelta é conhecido por desempenhar um papel no desenvolvimento embrionário, implantação e formação de osso (Lim, H. e Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. *et al.*, Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. *et al.*, J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32).

Numerosas publicações demonstram que o PPARdelta desencadeia a proliferação e diferenciação de queratinócitos, o que aponta para o seu papel nos distúrbios da pele e cicatrização de feridas (Di-Poi, N. *et al.*, J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. *et al.*, Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91).

O PPARdelta parece ser significativamente expresso no SNC; contudo, grande parte da sua função permanece ainda por identificar. No entanto de interesse excepcional é a identificação que o PPARdelta era expresso nos oligodendrócitos,

as células produtoras de lípidos principais do SNC, de roedores (J. Granneman, *et al.*, J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Além do mais, também se verificou que um agonista selectivo de PPARdelta aumenta significativamente a expressão do gene de mielina oligodendroglial e diâmetro de revestimento de mielina em culturas de ratinho (I. Saluja *et al.*, Glia, 2001, 33, 194-204). Assim, os activadores de PPARdelta podem ser úteis para o tratamento de doenças desmielinizantes e dismielinizante. A utilização de agonistas do receptor activado por proliferadores de peroxissoma delta para o tratamento de MS e outras doenças desmielinizantes pode ser mostrada como descrito no documento WO2005/097098.

As condições desmielinizantes manifestam-se pela perda de mielina - as camadas densas múltiplas de lípidos e proteínas que cobrem muitas fibras nervosas. Estas camadas são proporcionadas por oligodendroglia no sistema nervoso central (SNC) e pelas células de Schwann no sistema nervoso periférico (SNP). Nos doentes com condições desmielinizantes, a desmielinização pode ser irreversível; esta é geralmente acompanhada ou seguida de degenerescência axónica e, frequentemente, de degenerescência celular. A desmielinização pode ocorrer em consequência de dano neuronal ou dano na própria mielina - devido a respostas imunológicas aberrantes, lesão local, isquemia, distúrbios metabólicos, agentes tóxicos ou infecções virais (Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6ª edição supl. (Edward Arnold: Nova Iorque, 1997) 813-811, Beers e Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª edição supl. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

A desmielinização central (desmielinização do SNC) ocorre em vários estados, frequentemente de etiologia incerta, que se tornaram conhecidas como as doenças desmielinizantes primárias. Destas, a esclerose múltipla (MS) é a mais prevalente. Outras doenças desmielinizantes primárias incluem adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia, mielopatia vacuolar associada à SIDA, mielopatia associado ao HTLV, atrofia óptica hereditária de Leber, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), panencefalite esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre e paraparesia espástica tropical. Além disso, existem estados agudos nos quais pode ocorrer desmielinização no SNC, *e. g.*, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e encefalite viral aguda. Além disso, a mielite transversa aguda, uma síndrome em que uma transecção aguda da medula espinal de causa desconhecida afecta a matéria cinzenta e branca em um ou mais segmentos torácicos adjacentes, também pode resultar em desmielinização. De igual modo, distúrbios nos quais são danificadas células gliais formadoras de mielina incluindo lesões da medula espinal, neuropatias e lesão de fibra nervosa.

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I adequados para modular a actividade de PPAR, especialmente a actividade de PPARdelta e PPARalfa. Dependendo do perfil de modulação, os compostos da fórmula I são adequados para o tratamento, controlo e profilaxia das indicações descritas a seguir e para um número de outras aplicações farmacêuticas relacionadas com as mesmas (ver, por exemplo, Berger, J., *et al.*, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. *et al.*, *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. *et al.*, 2001, *Pharmacological Research*, 44(5), 345-52; Kersten, S. *et al.*,

Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254).

Os compostos deste tipo são particularmente adequados para o tratamento e/ou prevenção de:

1. - Distúrbios do metabolismo de ácidos gordos e distúrbios de utilização da glucose.

- Distúrbios nos quais está envolvida resistência à insulina

2. Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluindo a prevenção das sequelas associadas à mesma.

Aspectos particulares a este respeito são

- hiperglicemia,
- melhoria na resistência à insulina,
- melhoria na tolerância à glucose,
- protecção das células β pancreáticas
- prevenção de distúrbios macro- e microvasculares

3. Dislipidemias e suas sequelas, tais como, por exemplo, aterosclerose, doença coronária, distúrbios cerebrovasculares etc, especialmente aqueles (mas não se limitando aos mesmos) que são caracterizados por um ou mais dos seguintes factores:

- concentrações altas de triglicéridos no plasma,
- concentrações pós-prandiais altas de triglicéridos no plasma,

- concentrações baixas de colesterol HDL
- concentrações baixas de lipoproteína ApoA
- concentrações altas de colesterol LDL
- partículas pequenas densas de colesterol LDL
- concentrações altas de lipoproteína ApoB

4. Várias outras condições que podem ser associadas a síndrome metabólica, tais como:

- obesidade (excesso de peso), incluindo obesidade central
- trombozes, estados de hipercoagulabilidade e pró-trombóticos (arteriais e venosos)
- tensão arterial elevada
- insuficiência cardíaca, tais como, por exemplo (mas não se limitando aos mesmos), após enfarte do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva ou cardiomiopatia

5. Distúrbios ou estados nos quais estão envolvidas reacções inflamatórias:

- aterosclerose, tais como, por exemplo (mas não se limitando aos mesmos), esclerose coronária incluindo angina de peito ou enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral
- restenose ou reoclusão vascular
- doenças inflamatórias do intestino crónicas, tais como, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa
- asma
- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios, tal como, por exemplo, artrite reumatóide
- outros estados inflamatórios

6. Distúrbios do ciclo celular ou dos processos de diferenciação celular:

- tumores das células adiposas
- carcinomas lipomatosos, tal como, por exemplo, lipossarcomas
- tumores sólidos e neoplasmas, tais como, por exemplo (mas não se limitando aos mesmos), carcinomas do aparelho gastrointestinal, do fígado, do aparelho biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas dos pulmões, dos rins e do aparelho urinário, do aparelho genital, carcinomas da próstata, etc.
- distúrbios mieloproliferativos agudos e crónicos e linfomas
- angiogénese

7. Distúrbios desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervosos central e periférico incluindo:

- doença de Alzheimer
- esclerose múltipla
- doença de Parkinson
- adrenoleucodistrofia (ALD)
- adrenomieloneuropatia
- mielopatia vacuolar associada à SIDA
- mielopatia associado ao HTLV
- atrofia óptica hereditária de Leber
- leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)
- panencefalite esclerosante sub-aguda
- síndrome de Guillian-Barre

- paraparesia espástica tropical
- encefalomyelite disseminada aguda (ADEM)
- encefalite viral aguda
- mielite transversa aguda
- traumatismo da medula espinal e cerebral
- doença de Charcot-Marie-Tooth

8. Distúrbios da pele e/ou distúrbios dos processos de cicatrização de feridas:

- dermatoses eritemato-escamosas, tal como, por exemplo, psoríase
- acne vulgar
- outros distúrbios da pele e condições dermatológicas que são moduladas por PPAR
- eczemas e neurodermite
- dermatite, tal como, por exemplo, dermatite seborreica ou fotodermatite
- queratite e queratoses, tais como, por exemplo, queratoses seborreicas, queratoses senis, queratose actínica, queratoses fotoinduzidas ou queratose folicular
- quelóides e profilaxia de quelóide
- verrugas, incluindo condilomas ou condilomas acuminados
- infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV), tais como, por exemplo, papiloma venéreo, verrugas virais, tais como, por exemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- dermatoses papulosas, tal como, por exemplo, Líquen plano
- cancro da pele, tais como, por exemplo, carcinomas basocelulares, melanomas ou linfomas cutâneos de células T

- tumores epidérmicos benignos localizados, tais como, por exemplo, queratodermia, nevos epidérmicos
- pérnios
- cicatrização de feridas

9. Outro distúrbios

- tensão arterial elevada
- pancreatite
- síndrome X
- síndrome do ovário policístico (PCOS)
- asma
- osteoartrite
- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios, tal como, por exemplo, artrite reumatóide
- vasculite
- perda de massa (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusão
- síndrome de insuficiência respiratória aguda (ARDS)

Formulações

A quantidade de um composto de fórmula I necessária para conseguir o efeito biológico desejado depende de um número de factores, por exemplo o composto específico escolhido, a utilização pretendida, o modo de administração e o estado clínico do doente. A dose diária é geralmente na gama desde 0,001 mg a 100 mg (tipicamente desde 0,01 mg a 50 mg) por dia e por quilograma de peso corporal, por exemplo 0,1-10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode ser, por exemplo, na gama desde

0,001 mg a 1,0 mg/kg, a qual pode ser adequadamente administrada como uma infusão de 10 ng a 100 ng por quilograma e por minuto. As soluções para infusão adequadas para estes fins podem conter, por exemplo, desde 0,1 ng a 10 mg, tipicamente desde 1 ng a 10 mg, por mililitro. As doses únicas podem conter, por exemplo, desde 1 mg a 10 g do ingrediente activo. Assim, as ampolas para injeção podem conter, por exemplo, desde 1 mg a 100 mg, e as formulações de dose única que podem ser administradas por via oral, tal como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos, podem conter, por exemplo, desde 0,05 a 1000 mg, tipicamente desde 0,5 a 600 mg. Para a terapia das condições supramencionadas, os compostos de fórmula I podem ser utilizados como o próprio composto, mas estes estão, de um modo preferido, na forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo tem de ser, evidentemente, aceitável no sentido de que é compatível com os outros ingredientes da composição e não é prejudicial para a saúde do doente. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e é, de um modo preferido, formulado com o composto como uma dose única, por exemplo como um comprimido, o qual pode conter desde 0,05% a 95% em peso do ingrediente activo. Podem estar igualmente presentes outras substâncias farmacologicamente activas, incluindo outros compostos de fórmula I. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos métodos farmacêuticos conhecidos, os quais consistem essencialmente em misturar os ingredientes com veículos e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da invenção são aquelas adequadas para administração oral, rectal, tópica, peroral (por exemplo, sublingual) e parentérica (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa), embora o modo de administração mais adequado dependa, em cada caso particular, da

natureza e gravidade do estado a ser tratado e da natureza do composto de fórmula I utilizado em cada caso. As formulações revestidas e as formulações de libertação lenta revestidas também pertencem ao contexto da invenção. É dada preferência a formulações resistentes a ácido e ao suco gástrico. Os revestimentos adequados resistentes ao suco gástrico compreendem acetato ftalato de celulose, poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniónicos de ácido metacrílico e metacrilato de metilo.

As preparações farmacêuticas adequadas para administração oral podem estar na forma de unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas, hóstias, comprimidos para chupar ou comprimidos, cada das quais contêm uma quantidade definida do composto de fórmula I; como pós ou granulados, como solução ou suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de óleo-em-água ou água-em-óleo. Como já foi mencionado, estas composições podem ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado, o qual inclui um passo em que o ingrediente activo e o veículo (o qual pode consistir de um ou mais ingredientes adicionais) são postos em contacto. As composições são geralmente produzidas misturando de forma uniforme e homogénea o ingrediente activo com um veículo líquido e/ou sólido finamente dividido, após o que o produto é moldado, se for necessário. Assim, por exemplo, um comprimido pode ser produzido prensando ou moldando um pó ou granulado do composto, quando apropriado com um ou mais ingredientes adicionais. Os comprimidos prensados podem ser produzidos transformando em comprimidos o composto na forma solta, tais como, por exemplo, um pó ou granulado, quando apropriado misturado com um aglutinante, deslizante, diluente inerte e/ou um (ou mais) tensioactivo/dispersante(s) numa máquina adequada. Os

comprimidos moldados podem ser produzidos moldando o composto, que está na forma de pó e humedecido com um diluente líquido inerte, numa máquina adequada.

As composições farmacêuticas que são adequadas para administração peroral (sublingual) compreendem comprimidos para chupar, os quais contêm um composto de fórmula I com um aromatizante, normalmente sacarose e goma-arábica ou tragacanta, e pastilhas que compreendem o composto numa base inerte, tais como gelatina e glicerol ou sacarose e goma-arábica.

As composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica compreendem, de um modo preferido, preparações aquosas estéreis de um composto de fórmula I, as quais são, de um modo preferido, isotónicas com o sangue do destinatário pretendido. Estas preparações são, de um modo preferido, administradas por via intravenosa, embora a administração também possa ocorrer por injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Estas preparações podem ser, de um modo preferido, produzidas misturando o composto com água e tornando a solução resultante estéril e isotónica com o sangue. As composições injectáveis da invenção contêm geralmente desde 0,1 a 5% em peso do composto activo.

As composições farmacêuticas adequadas para administração rectal estão, de um modo preferido, na forma de supositórios de dose única. Estes podem ser produzidos misturando um composto da fórmula I com um ou mais veículos sólidos convencionais, por exemplo manteiga de cacau, e moldando a mistura resultante.

As composições farmacêuticas adequadas para utilização tópica na pele estão, de um modo preferido, na forma de pomada,

creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Os veículos que podem ser utilizados são vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois e associações de duas ou mais destas substâncias. O ingrediente activo está geralmente presente numa concentração desde 0,1 a 15% em peso da composição, por exemplo desde 0,5 a 2%.

A administração transdérmica também é possível. As composições farmacêuticas adequadas para utilizações transdérmicas podem estar na forma de emplastos individuais que são adequados para contacto íntimo prolongado com a epiderme do doente. Esses emplastos contêm de um modo adequado o ingrediente activo numa solução aquosa que está tamponada, quando apropriado, dissolvida e/ou dispersa num adesivo ou dispersa num polímero. Uma concentração de ingrediente activo adequada é cerca de 1% a 35%, de um modo preferido, cerca 3% a 15%. Uma possibilidade particular é que o ingrediente activo seja libertado por electrotransporte ou iontoforese como descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 368 (1986).

Os compostos da fórmula I distinguem-se por efeitos favoráveis em distúrbios metabólicos. Estes influenciam benéficamente o metabolismo de lípidos e açúcares, em particular estes reduzem o nível de triglicéridos e são adequados para a prevenção e tratamento de diabetes de tipo II e aterosclerose e as suas várias sequelas.

Associações com outro medicamentos

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em associação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente activas. Em particular, os compostos da invenção podem ser administrados em associação com ingredientes activos possuindo uma acção farmacológica semelhante. Por exemplo, estes podem ser administrados em associação com ingredientes activos que têm efeitos favoráveis em perturbações metabólicas ou distúrbios frequentemente associados às mesmas. Exemplos de tais medicamentos são

1. medicamentos que diminuem a glucose no sangue, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para o tratamento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidade,
5. ingredientes activos anti-inflamatórios
6. ingredientes activos para o tratamento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para o tratamento de tensão arterial elevada

9. ingredientes activos para o tratamento de insuficiência cardíaca e

10. ingredientes activos para o tratamento e/ou prevenção de complicações provocadas pela diabetes ou associadas à diabetes.

11. ingredientes activos para o tratamento de doenças neurodegenerativas

12. ingredientes activos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central

13. ingredientes activos para o tratamento de dependência de droga, nicotina e álcool

14. analgésicos

Estes podem ser combinados com os compostos da invenção da fórmula I em particular para uma melhoria sinérgica da actividade. A administração da associação de ingrediente activo pode ocorrer por administração separada dos ingredientes activos ao doente ou na forma de produtos de associação nos quais está presente uma multiplicidade de ingredientes activos numa preparação farmacêutica.

Outros ingredientes activos particularmente adequados para as preparações de associação são:

Todos os antidiabéticos mencionados no Rote Liste 2006, Capítulo 12; todos os agentes de emagrecimento/suppressores do apetite mencionados no Rote Liste 2006, Capítulo 1; todos

os agentes hipolipemiantes mencionados no Rote Liste 2006, Capítulo 58. Estes podem ser combinados com o composto da fórmula I de acordo com a invenção em particular para uma melhoria sinérgica da actividade. A associação de composto activo pode ser administrada por administração separada dos compostos activos ao doente ou na forma de preparações de associação nas quais está presente uma multiplicidade de compostos activos numa preparação farmacêutica. A maioria dos compostos activos listados abaixo são divulgados no USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Os antidiabéticos incluem insulina e derivados de insulina, tais como, por exemplo, Lantus® (ver www.lantus.com) ou HMR 1964 ou aqueles descritos no documento WO 2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acção rápida (ver US 6,221,633), insulinas inaláveis, tal como, por exemplo, Exubera® ou insulinas orais, tal como, por exemplo, IN-105 (Nobex) ou Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1, tais como, por exemplo, Exenatida, Liraglutida ou aqueles divulgados no documento WO 98/08871 ou WO2005027978 de Novo Nordisk A/S, no documento WO 01/04156 de Zealand ou no documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) e também ingredientes activos hipoglicémicos oralmente eficazes.

De um modo preferido os compostos activos incluem

sulfonilureias,

biguanidinas,

meglitinidas,

oxadiazolidinadionas,

tiazolidinadionas,

inibidores de glucosidase,

inibidores de glicogénio-fosforilase,

antagonistas de glucagina,

activadores de glucocinase,

inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase,

moduladores do transportador de glucose 4 (GLUT4),

inibidores de glutamina:frutose-6-fosfato-amidotransferase (GFAT),

agonistas de GLP-1,

abridores de canal de potássio, tais como, por exemplo, aqueles divulgados nos documentos WO 97/26265 e WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,

inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV),

sensibilizadores de insulina,

inibidores de enzimas do fígado envolvidas na estimulação de gliconeogénese e/ou glicogenólise,

moduladores da captação de glucose, transporte de glucose e retro-reabsorção de glucose, inibidores de 11β -HSD1,

inibidores de proteína-tirosina-fosfatase 1 B (PTP1 B),

moduladores do co-transportador de sódio/glucose 1 ou 2 (SGLT1, SGLT2), compostos que alteram o metabolismo de lípidos, tais como os ingredientes activos anti-hiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,

compostos que reduzem a ingestão de alimentos ou a absorção de alimentos,

compostos que aumentam a termogénese,

moduladores de PPAR e RXR e

ingredientes activos que actuam no canal de potássio dependente de ATP das células beta.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de HMGCoA-redutase, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou L-659699.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor da reabsorção de colesterol, tais como, por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (fosfato de sitostanol/campesterol ascorbilo; Forbes Medi-Tech, documento

WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., documento WO2005021497) ou com compostos como descritos no documento WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), documento WO2005062824 (Merck & Co.) ou documentos WO2005061451 e WO2005061452 (AstraZeneca AB).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um agonista de PPAR gama, tais como, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 ou CS-011 (rivoglitazona).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um agonista de PPAR alfa, tais como, por exemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 ou DRF-1 0945.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um agonista misto de PPAR alfa/gama, tais como, por exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 ou como descrito nos documentos WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891 WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115 e WO2006018116 ou em J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um agonista de PPAR delta, tal como, por exemplo, GW-501516 ou como descrito nos documentos WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763 e WO2006029699.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com metaglidase ou com MBX-2044 ou outros agonistas/antagonistas parciais de PPAR gama.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um fibrato, tais como, por exemplo, fenofibrato, clofibrato ou bezafibrato.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de MTP, tais como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou aqueles descritos no documento WO2005085226.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de CETP, tais como, por exemplo, torcetrapib ou JTT-705.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor da reabsorção de ácido biliar (ver, por exemplo, documento US 6245744, US 6221897 ou WO00/61568), tais como, por exemplo, HMR 1741 ou aqueles descritos nos documentos DE 102005033099.1 e DE 102005033100.9.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um adsorvente polimérico de ácidos biliares, tais como, por exemplo, colestiramina ou colessevelam.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um indutor do

receptor de LDL (ver US 6342512), tais como, por exemplo, HMR1171, HMR1586 ou aqueles descritos no documento WO2005097738.

Numa forma de realização, o composto da fórmula I é administrado em associação com Omacor® (ácidos gordos omega-3; ésteres etílicos de ácido eicosapentenóico e ácido docosa-hexenóico muito concentrados).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de ACAT, tal como, por exemplo, avasimibe.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um antioxidante, tais como, por exemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno ou selénio.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com uma vitamina, tais como, por exemplo, vitamina B6 ou vitamina B12.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um modulador da lipase de lipoproteína, tal como, por exemplo, ibrolipim (NO-1886).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor da ATP-citrato-liase, tal como, por exemplo, SB-204990.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de

esqualeno-sintetase, tal como, por exemplo, BMS-188494 ou como descrito no documento W02005077907.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um antagonista de lipoproteína(a), tal como, por exemplo, gemcabeno (Cl-1027).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um agonista do receptor HM74A, tal como, por exemplo, ácido nicotínico.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de lipase, tais como, por exemplo, orlistato ou cetilistato (ATL-962).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com insulina.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com uma sulfonilureia, tais como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com uma biguanida, tal como, por exemplo, metformina.

Noutra forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com uma meglitinida, tais como, por exemplo, repaglinida ou nateglinida.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com uma tiazolidinadiona, tais como, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos divulgados no documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-di-hidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de α -glucosidase, tais como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um ingrediente activo que actua no canal de potássio dependente de ATP das células beta, tais como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com mais do que um dos compostos mencionados acima, por exemplo em associação com uma sulfonilureia e metformina, uma sulfonilureia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfonilureia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de glicogénio-fosforilase, tais como, por exemplo, PSN-357 ou FR-258900 ou aqueles descritos no documento WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 ou WO2005067932.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com antagonistas do receptor de glucagina, tais como, por exemplo, A-770077, NNC-25-2504 ou, tais como no documento WO2004100875 ou WO2005065680.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com activadores da glucocinase, tais como, por exemplo, RO-4389620, LY-2121260 (documento WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 ou aqueles descritos, por exemplo, pela Prosidion nos documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 ou WO 06016178, pela Roche no documento WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 ou WO 04052869, pela Novo Nordisk nos documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 ou WO 05123132, pela Merck/Banyu nos documentos WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 ou WO 05090332, pela Eli Lilly no documento WO 04063194, ou pela Astra Zeneca nos documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 ou WO 05121110.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de gliconeogénese, tal como, por exemplo, FR-225654.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase), tal como, por exemplo, CS-917.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com moduladores do transportador de glucose 4 (GLUT4), tal como, por exemplo, KST-48 (D.-O. Lee *et al.*: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de glutamina:frutose-6-fosfato-amidotransferase (GFAT), como descrito, por exemplo, no documento WO2004101528.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), tais como, por exemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X ou como descrito nos documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 102005012874.2 ou DE 102005012873.4.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase-1 (11 β -HSD1), tais como, por exemplo, BVT-2733 ou aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351,

WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 ou WO2005097759.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de proteína-tirosina-fosfatase 1 B (PTP1 B), como descrito, por exemplo, nos documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ou DE 102004060542.4.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com moduladores do co-transportador de sódio/glucose 1 ou 2 (SGLT1, SGLT2), tais como, por exemplo, KGA-2727, T-1095 e SGL-0010 ou como descrito, por exemplo, nos documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, JP2004359630 ou pela. L. Handlon em Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de lipase sensível a hormonas (HSL), tais como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 ou WO03/051842.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de acetil-CoA-carboxilase (ACC), tal como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO199946262 WO200372197, WO2003072197 ou WO2005044814.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de fosfoenolpiruvato-carboxicinase (PEPCK), tal como aqueles descritos, por exemplo, no documento WO2004074288.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de glicogénio sintase cinase-3 beta (GSK-3 beta), tais como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 ou WO2004046117.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um inibidor de proteína-cinase C beta (PKC beta), tal como, por exemplo, ruboxistaurina.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com um antagonista do receptor de endotelina-A, tal como, por exemplo, avosentan (SPP-301).

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de "I-kappaB cinase" (inibidores de IKK), tais como aqueles descritos, por exemplo, nos documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 ou WO2005097129.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com moduladores do receptor de glucocorticóides como descrito, por exemplo, no documento WO2005090336.

Numa outra forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com moduladores de CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. *et al.*: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

antagonistas de NPY, tal como, por exemplo, cloridrato de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclo-hexilmetil}naftaleno-1-sulfonamida (CGP 71683A);

péptido YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogos, tais como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina de soro humano via Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que conjuga *in vivo* com a albumina do soro) ou aqueles descritos no documento WO2005080424;

antagonistas do receptor de canabinóides 1, tais como, por exemplo, rimonabant, SR147778 ou aqueles descritos, por exemplo, no documento EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6509367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763,

WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845,
WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820,
US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39,
WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679,
WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 ou
WO2005077897;

agonistas de MC4 (por exemplo [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-
2,3,3a,4,6,7-hexa-hidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-
clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-
carboxamida; (documento WO 01/91752)) ou LB53280, LB53279,
LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles
descritos no documento WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159,
WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652,
WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728,
US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201,
WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109,
WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184,
WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159,
WO2004072076, WO2004072077 ou WO2006024390;

antagonistas do receptor de orexina (por exemplo, cloridrato de
1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilureia
(SB-334867-A) ou aqueles descritos, por exemplo, no documento
WO200196302, WO200185693, WO2004085403 ou WO2005075458);

agonistas do receptor de histamina H3 (por exemplo, sal de ácido
oxálico de 3-ciclo-hexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetra-
hidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento
WO 00/63208) ou aqueles descritos nos documentos WO200064884,
WO2005082893);

antagonistas de CRF (por exemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por exemplo urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas de $\beta 3$ (tal como, por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451));

agonistas de MSH (hormona estimulante de melanócitos);

antagonistas do receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tais como, por exemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou aqueles compostos descritos nos documentos WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 ou FR2868780);

agonistas de CCK-A (tal como, por exemplo, sal de ácido trifluoroacético do ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclo-hexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO 0244150) ou SSR-125180);

inibidores da recaptação de serotonina (por exemplo dexfenfluramina);

compostos mistos serotoninérgico e noradrenérgico (por exemplo, documento WO 00/71549);

agonistas do receptor 5-HT, por exemplo sal de ácido oxálico da 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111);

agonistas do receptor 5-HT_{2C} (tais como, por exemplo, APD-356, BVT-933 ou aqueles descritos nos documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 ou WO2005082859);

antagonistas do receptor 5-HT₆, tal como descritos, por exemplo, no documento WO2005058858;

agonistas do receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);

antagonistas do receptor de galanina;

hormona do crescimento (por exemplo, hormona do crescimento humana ou AOD-9604);

compostos de libertação da hormona do crescimento (6-benziloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));

antagonistas do receptor de secretagogos da hormona do crescimento (antagonistas de grelina), tais como, por exemplo, A-778193 ou aqueles descritos no documento WO2005030734;

agonistas de TRH (ver, por exemplo, documento EP 0462884);

moduladores da proteína desacopladora 2 ou 3;

agonistas de leptina (ver, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina ou Doprexina);

inibidores de lipase/amilase (como descrito, por exemplo, no documento WO 00/40569);

inibidores de diacilglicerol O-aciltransferases (DGAT), tal como descrito, por exemplo, nos documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 ou WO2005013907;

inibidores de ácido gordo-sintase (FAS), tais como, por exemplo, C75 ou aqueles descritos no documento WO2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrona

ou agonistas do receptor da hormona tiroideia, tais como, por exemplo, KB-2115 ou aqueles descritos nos documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 ou WO2005092316.

Numa forma de realização da invenção, o outro ingrediente activo é leptina;

Ver, por exemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Numa forma de realização da invenção, o outro ingrediente activo é dexanfetamina ou anfetamina.

Numa forma de realização da invenção, o outro ingrediente activo é fenfluramina ou dexfenfluramina.

Noutra forma de realização da invenção, o outro ingrediente activo é sibutramina.

Numa forma de realização da invenção, o outro ingrediente activo é mazindol ou fentermina.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em associação com agentes de volume, de um modo preferido, agentes de volume insolúveis (ver, por exemplo, acrob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax é um produto contendo alfarroba da Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). A associação com Caromax[®] é possível numa preparação ou por administração separada de compostos da fórmula I e Caromax[®]. A este respeito, Caromax[®] também pode ser administrado na forma de produtos alimentares, tais como, por exemplo, em produtos de pastelaria ou barras de muesli.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de PDE (fosfodiesterase), como descrito, por exemplo, nos documentos WO2003/077949 ou WO2005012485.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) como descrito, por exemplo, no documento WO2004094429.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com agonistas de CB2 (receptor de canabinóides) como descrito, por exemplo, no documento US2005/143448.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com agonistas de histamina 1 como descrito, por exemplo, no documento WO2005101979.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com bupropiona, como descrito no documento WO2006017504.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com antagonistas de opióides como descrito, por exemplo, nos documentos WO2005107806 ou WO2004094429.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores da endopeptidase neutra como descrito, por exemplo, nos documentos

WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 ou WO2002047670.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores de NPY (neuropéptido Y) como descrito, por exemplo, no documento WO2002047670.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com inibidores da troca de sódio/hidrogénio como descrito, por exemplo, no documento WO2003092694.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com moduladores do receptor de glucocorticóides como descrito, por exemplo, no documento WO2005090336.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com agonistas do receptor de nicotina como descrito, por exemplo, no documento WO2004094429.

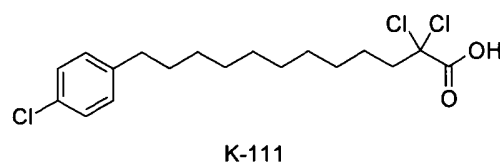
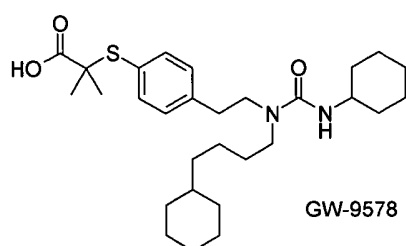
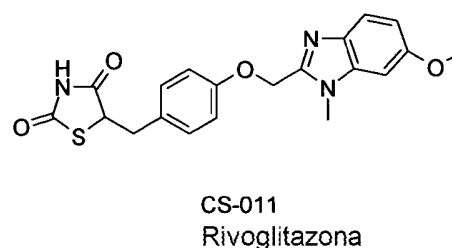
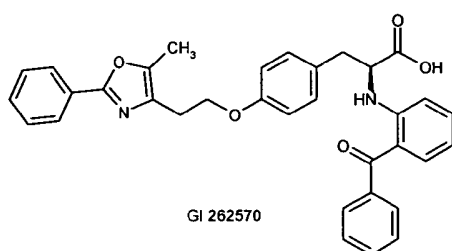
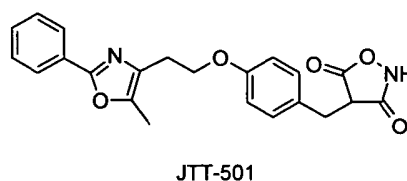
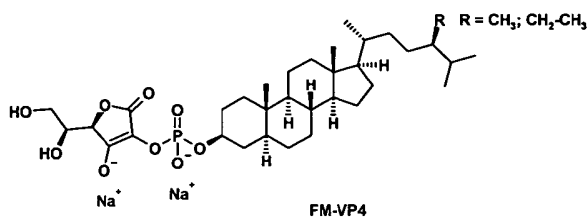
Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com NRI (inibidores da recaptção de norepinefrina) como descrito, por exemplo, no documento WO2002053140.

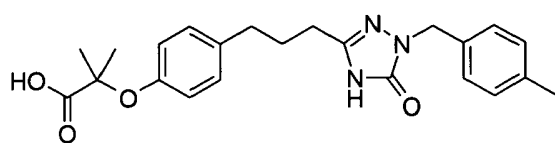
Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com MOA (E-beta-metoxiacrilato), tal como, por exemplo, segelina, ou como descrito, por exemplo, no documento WO2002053140.

Numa forma de realização da invenção, o composto da fórmula I é administrado em associação com ingredientes activos antitrombóticos, tal como, por exemplo, clopidrogel.

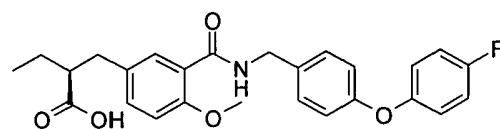
É para ser entendido que cada associação adequada dos compostos de acordo com a invenção com um ou mais dos compostos mencionados acima e opcionalmente uma ou mais outras substâncias farmacologicamente activas, destina-se a estar incluída no âmbito da presente invenção.

As fórmulas para alguns dos códigos de desenvolvimento mencionados acima são dadas abaixo.

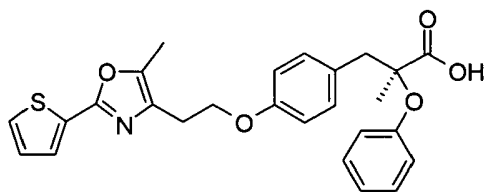




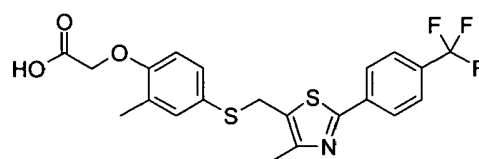
LY-674



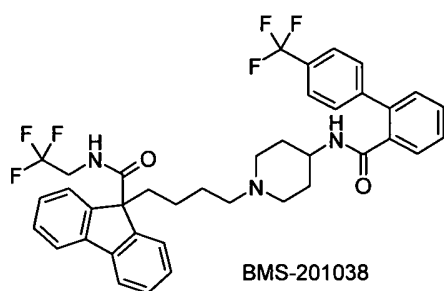
KRP-101



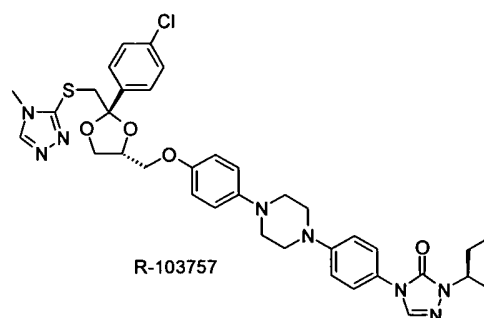
LY-510929



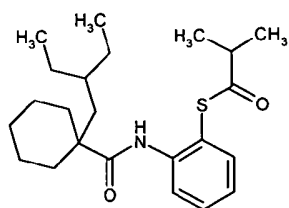
GW-501516



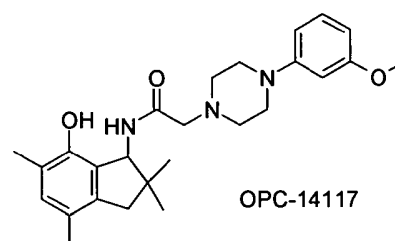
BMS-201038



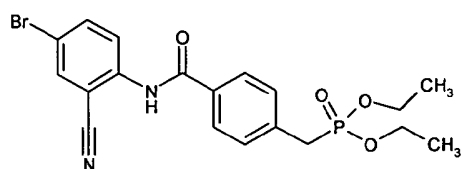
R-103757



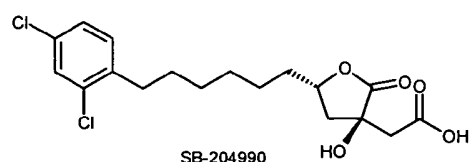
JTT-705



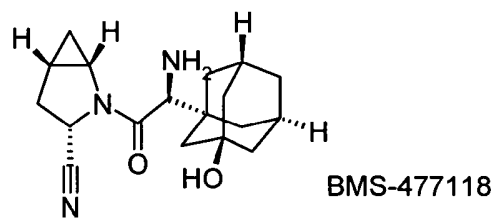
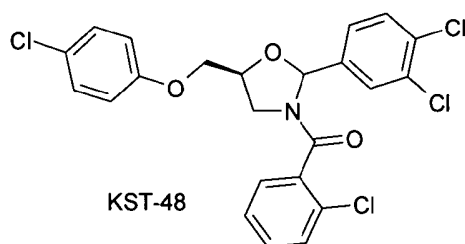
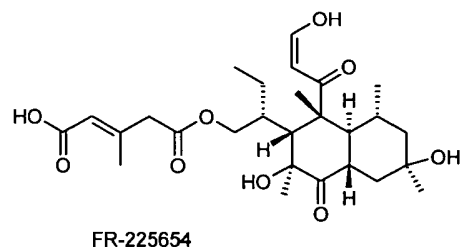
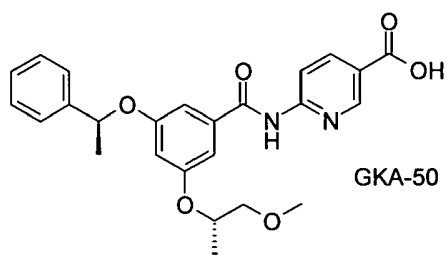
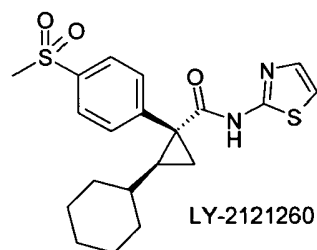
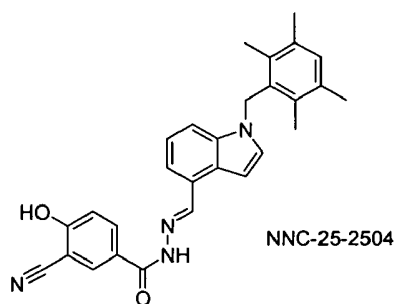
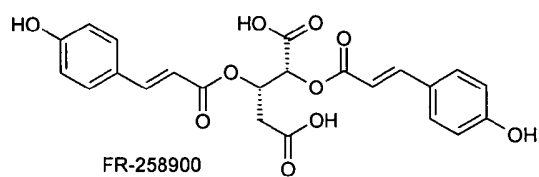
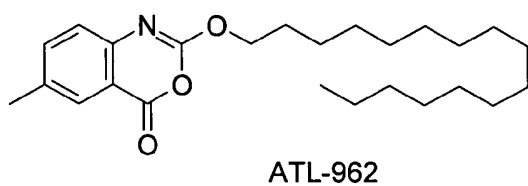
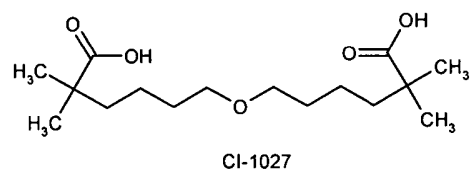
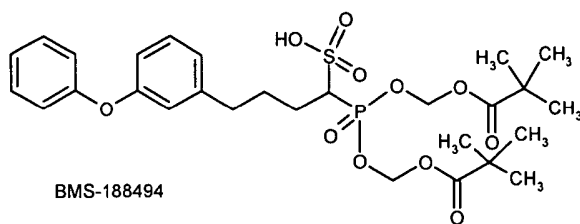
OPC-14117

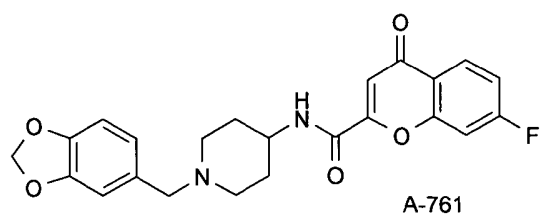
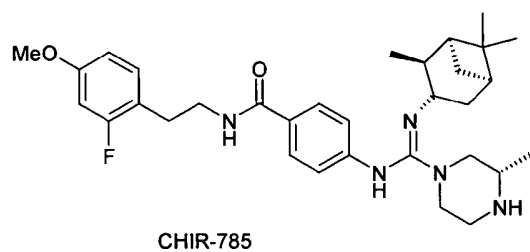
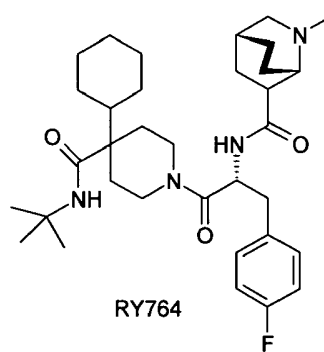
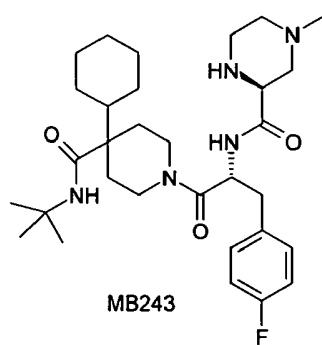
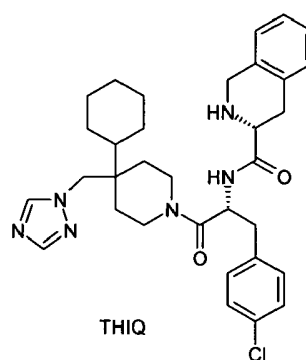
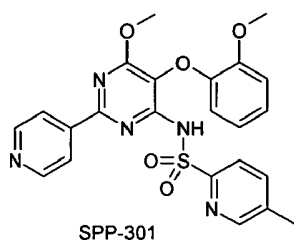
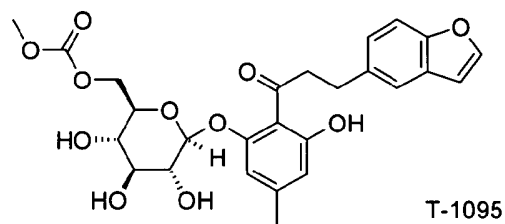
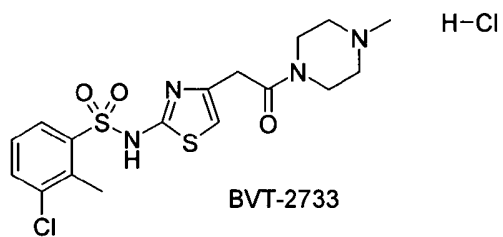


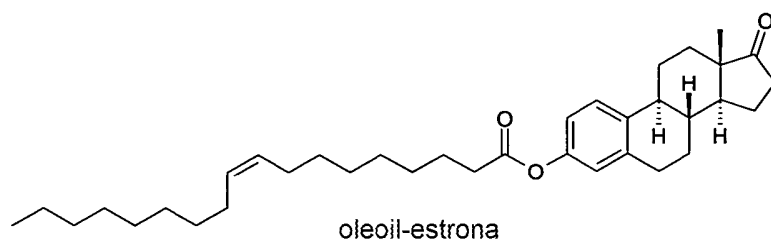
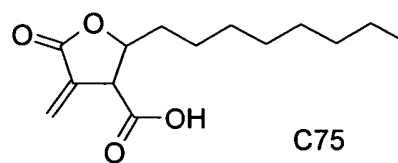
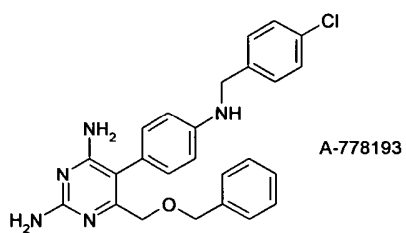
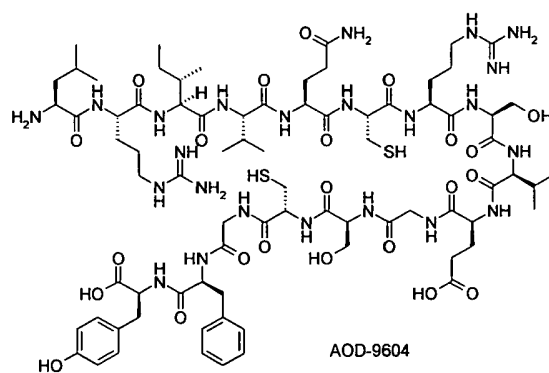
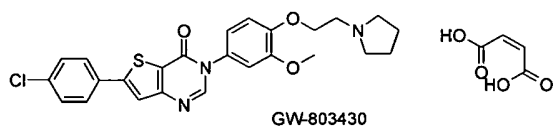
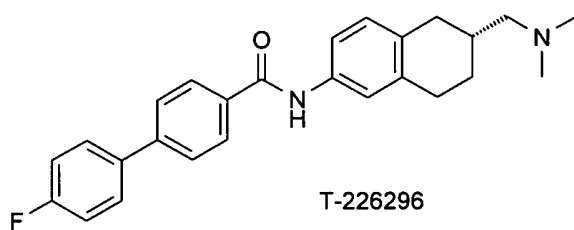
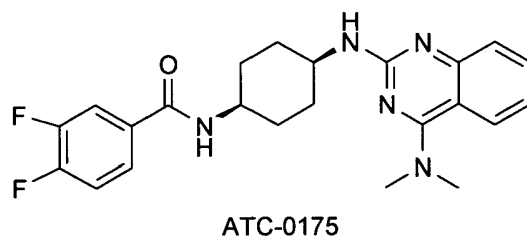
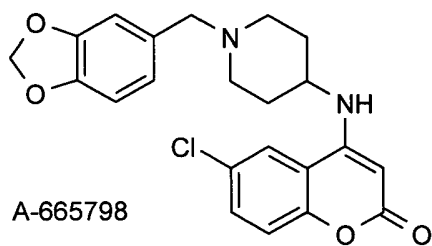
NO-1886

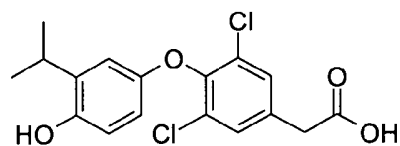


SB-204990









KB-2115

A actividade dos compostos foi testada como se segue:

Determinação dos valores EC50 de agonistas de PPAR no ensaio de PPARalfa celular

Princípio

A potência de substâncias que se ligam ao PPARalfa humano e activam-no de um modo agonista é analisada utilizando uma linha de células HEK (HEK= rim de embrião humano) transfectada de forma estável que é aqui referida como linha de células repórter de PPARalfa. Esta contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) que medeia a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligando de PPARalfa. A proteína de fusão GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD expressa de forma estável e constitutiva liga-se no núcleo das células da linha de células repórter de PPARalfa através da porção da proteína GAL4 aos motivos de ligação de ADN de GAL4 em posição 5' a montante do elemento repórter de luciferase que está integrado de forma estável no genoma da linha de células. Há apenas uma fraca expressão do gene repórter da luciferase na ausência de um ligando de PPARalfa se for utilizado soro fetal de vitelo empobrecido em ácidos gordos (cs-FCS) no ensaio. Os ligandos de PPARalfa ligam-se e activam a

proteína de fusão de PPARalfa e, desse modo, estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que se forma pode ser detectada por meio de quimioluminescência através de um substrato apropriado.

Construção da linha de células repórter de PPARalfa

A linha de células repórter de PPARalfa foi preparada em duas fases. Em primeiro lugar, o elemento repórter de luciferase foi construído e transfectado de forma estável em células HEK. Para este efeito, cinco sítios de ligação do factor de transcrição de levedura GAL4 (Nº de Acesso AF264724) foram clonados na posição 5' a montante de um promotor MMTV mínimo com 68 pb de comprimento (Nº de Acesso V01175). A secção promotora MMTV mínima contém uma caixa CCAAT e um elemento TATA para permitir a transcrição eficiente pela RNA-polimerase II. A clonagem e sequenciação da construção GAL4-MMTV ocorreu de modo análogo à descrição de Sambrook J. et al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Em seguida, o gene *Photinus pyralis* inteiro (Nº de Acesso M15077) foi clonado na posição 3' a jusante do elemento GAL4-MMTV. Após sequenciação, o elemento repórter de luciferase consistindo de cinco sítios de ligação GAL4, promotor MMTV e gene de luciferase foi reclonado num plasmídeo que confere resistência à zeocina para obter o plasmídeo pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector foi transfectado em células HEK de acordo com os relatos em Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Em seguida foi utilizado meio contendo zeocina (0,5 mg/mL) para seleccionar um clone celular estável adequado que apresentava uma expressão basal muito baixa do gene da luciferase.

Num segundo passo, a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD foi introduzida no clone celular estável descrito. Para este efeito, inicialmente o ADNc que codifica os 76 aminoácidos N-terminais do receptor de glucocorticóides (Nº de Acesso P04150) foi ligado à secção de ADNc que codifica os aminoácidos 1-147 do factor de transcrição de levedura GAL4 (Nº de Acesso P04386). O ADNc do domínio de ligação a ligando do receptor PPARalfa humano (aminoácidos S167-Y468; Nº de Acesso S74349) foi clonado na extremidade 3' desta construção GR-GAL4. A construção de fusão preparada deste modo (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) foi reclonada no plasmídeo pcDNA3 (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva no mesmo pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com uma endonuclease de restrição e transfectado de forma estável no clone celular anteriormente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linha de células repórter de PPARalfa finalizada que contém um elemento repórter de luciferase e expressa constitutivamente a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) foi isolada por selecção com zeocina (0,5 mg/mL) e G418 (0,5 mg/mL).

Procedimento de ensaio

A actividade dos agonistas de PPARalfa é determinada num ensaio de 3 dias, o qual é descrito a seguir:

Dia 1

A linha de células repórter de PPARalfa é cultivada até 80% de confluência em DMEM (Nº 41965-039, Invitrogen) que é

misturado com os seguintes suplementos: 10% de cs-FCS (soro fetal de vitelo; N°SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/mL de zeocina (N° R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/mL de G418 (N° 10136-027, Invitrogen), solução de penicilina-estreptomicina a 1% (N° 15140-122, Invitrogen) e L-glutamina 2 mM (N° 25030-024, Invitrogen). A cultura é efectuada em frascos de cultura de células correntes (N° 353612, Becton Dickinson) numa incubadora de cultura de células a 37 °C na presença de 5% de CO₂. As células 80% de COnfluentes são lavadas uma vez com 15 mL de PBS (N° 14190-094, Invitrogen), tratadas com 3 mL de solução de tripsina (N° 25300-054, Invitrogen) a 37 °C durante 2 min, retomadas em 5 mL do DMEM descrito e contadas num contador de células. Após diluição a 500000 células/mL, 35000 células são aplicadas em cada poço de uma placa microtítulo de 96 poços com uma base plástica transparente (N° 3610, Corning Costar). As placas são incubadas na incubadora de cultura de células a 37 °C e 5% de CO₂ durante 24 h.

Dia 2

Os agonistas de PPAR α a serem testados são dissolvidos em DMSO numa concentração de 10 mM. Esta solução-mãe é diluída em DMEM (N° 41965-039, Invitrogen) que está misturado com 5% de cs-FCS (N° SH-30068,03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (N° 25030-024, Invitrogen) e os antibióticos anteriormente descritos (zeocina, G418, penicilina e estreptomicina).

As substâncias de ensaio são testadas a 11 concentrações diferentes na gama desde 10 μ M até 100 pM. Os compostos mais potentes são testados nas gamas de concentração desde 1 μ M até 10 pM ou entre 100 nM e 1 pM.

O meio da linha de células repórter de PPARalfa aplicada no dia 1 é completamente removido por aspiração, e as substâncias de ensaio diluídas em meio são imediatamente adicionadas às células. A diluição e adição das substâncias é realizada por um robô (Beckman FX). O volume final das substâncias de ensaio diluídas em meio é 100 µL por poço de um placa microtítulo de 96 poços. A concentração de DMSO no ensaio é inferior a 0,1% v/v para evitar efeitos citotóxicos do solvente.

Cada placa foi carregada com um agonista de PPARalfa padrão, o qual foi igualmente diluído a 11 concentrações diferentes, para demonstrar o funcionamento do ensaio em cada placa individual. As placas de ensaio são incubadas numa incubadora a 37 °C e 5% de CO₂ durante 24 h.

Dia 3

As células repórter de PPARalfa tratadas com as substâncias de ensaio são removidas da incubadora e o meio é aspirado. As células são submetidas a lise pipetando 50 µL de reagente Bright Glo (de Promega) para cada poço de um placa microtítulo de 96 poços. Após incubação à temperatura ambiente no escuro durante 10 minutos, as placas microtítulo são medidas no luminómetro (Trilux de Wallac). O tempo de medição para cada poço de uma placa microtítulo é 1 s.

Avaliação

Os dados em bruto do luminómetro são transferidos para um ficheiro do Microsoft Excel. Os gráficos da dose-efeito e os

valores de EC50 dos agonistas de PPAR são calculados utilizando o programa XL.Fit como especificado pelo fabricante (IDBS).

Os valores de EC50 de PARalfa para os compostos dos Exemplos 1 a 49 neste ensaio estão na gama desde 5 nM até > 33 µM. Os compostos da invenção da fórmula I activam o receptor PPARalfa.

Determinação dos valores de EC50 dos agonistas de PPAR no ensaio PPARdelta celular

Princípio

A potência de substâncias que se ligam ao PPARdelta humano e activam-no de uma forma agonista é analisada utilizando uma linha de células HEK transfectada de forma estável (HEK= rim de embrião humano) que é aqui referida como linha de células repórter de PPARdelta. Em analogia com o ensaio descrito para o PPARalfa, a linha de células repórter de PPARdelta também contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) que medeia a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligando de PPARdelta. A proteína de fusão GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD expressada de forma estável e constitutiva liga-se no núcleo das células da linha de células repórter de PPARdelta através de uma porção da proteína GAL4 aos motivos de ligação de ADN de GAL4 na posição 5' a montante do elemento repórter de luciferase que está integrado de forma estável no genoma da linha de células. Há apenas uma pequena expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligando de PPARdelta se for utilizado soro

fetal de vitelo empobrecido em ácidos gordos (cs-FCS) no ensaio. Os ligandos de PPARdelta ligam e activam a proteína de fusão de PPARdelta e, desse modo, estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que se forma pode ser detectada por meio de quimioluminescência através de um substrato apropriado.

Construção da linha de células repórter de PPARdelta

A produção da linha de células repórter de PPARdelta estável baseia-se num clone de células HEK estável que foi transfectado de forma estável com um elemento repórter de luciferase. Este passo já foi descrito acima na secção de "construção da linha de células repórter de PPARalfa". Num segundo passo, a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi introduzida de forma estável neste clone celular. Para este efeito, o ADNc que codifica os 76 aminoácidos N-terminais do receptor de glucocorticóides (Nº de Acesso P04150) foi ligado à secção de ADNc que codifica os aminoácidos 1-147 do factor de transcrição de levedura GAL4 (Nº de Acesso P04386). O ADNc do domínio de ligação a ligando do receptor PPARdelta humano (aminoácidos S139-Y441; Nº de Acesso L07592) foi clonado na extremidade 3' desta construção GR-GAL4. A construção de fusão preparada deste modo (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi reclonada no plasmídeo pcDNA3 (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com uma endonuclease de restrição e transfectado de forma estável no clone celular anteriormente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linha de células repórter de PPARdelta resultante que contém um elemento repórter de luciferase e expressa constitutivamente a proteína de fusão de PPARdelta

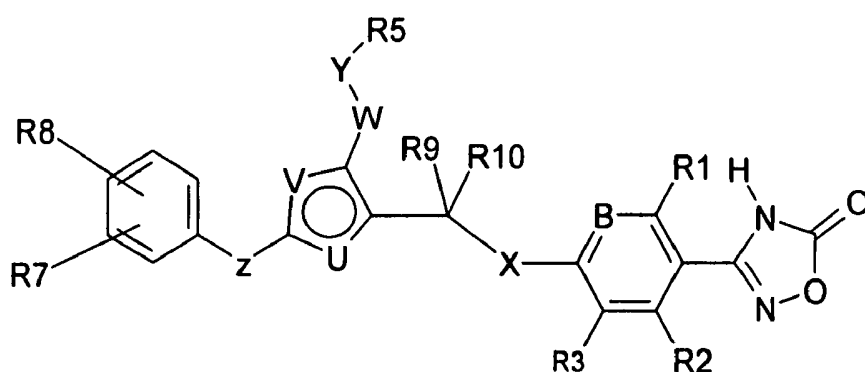
(GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) foi isolada por selecção com zeocina (0,5 mg/mL) e G418 (0,5 mg/mL).

Procedimento de ensaio e avaliação

A actividade dos agonistas de PPARdelta é determinada num ensaio de 3 dias por analogia exacta como o procedimento já descrito para a linha de células repórter de PPARalfa excepto que foi utilizada a linha de células repórter de PPARdelta e um agonista específico de PPARdelta como um padrão para controlar a eficácia do ensaio.

Foram medidos valores de EC50 de PPARdelta na gama desde 0,2 nM até >10 µM para os agonistas de PPAR dos Exemplos 1 a 49 descritos neste pedido. Os compostos da invenção da fórmula I activam o receptor de PPARdelta.

Os exemplos dados no Quadro I servem para ilustrar a invenção, mas sem a limitar.



em que R8 e R10 = H e Z é uma ligação.

Uma linha a tracejado significa o ponto de ligação.

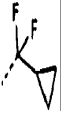
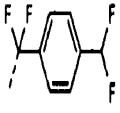
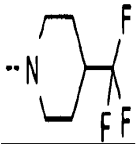
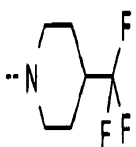
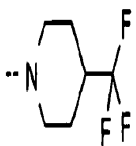
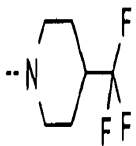
Quadro I

Exemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
1	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH3
2	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH(CH3)2
3	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH(CH3)2
4	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
5	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2-Ph
6	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-Ph
7	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
8	0	-CH2-	ligação	H	-	O	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
9	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
10	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
11	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Br	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
12	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	-CH2OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
13	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	-CH2OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
14	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	-CH2OCH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
15	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	-CH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
16	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

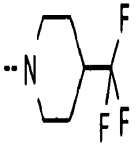
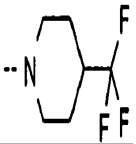
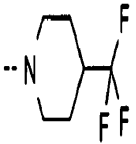
(continuação)

Exemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
17	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
18	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	-CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
19	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
20	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
21	0	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
22	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CF3
23	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
24	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CF3
25	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
26	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
27	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	N	-CF3
28	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
29	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
30	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
31	-OCH2-	-CH2-	ligação	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CF2CH2CH3

(continuação)

Exemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
32	-OCH ₂ -	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	H	H	H	p-CF ₃	CH	
33	-OCH ₂ -	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	H	H	H	p-CF ₃	CH	
34	-CH ₂ -	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	F	H	H	p-CF ₃	CH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
35	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	F	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
36	0	-CH ₂ -				S	N	F	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
37	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCHF ₂	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
38	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCH ₃	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
39	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OH	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
40	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCH ₃	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
41	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCHF ₂	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
42	0	-CH ₂ -				S	N	-OCH ₃	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
43	0	-CH ₂ -				S	N	-OCH ₃	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
44	0	-CH ₂ -				S	N	-OCH ₂ CF ₃	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃

(continuação)

Exemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
45	0	-CH ₂ -				S	N	-OCHF ₂	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
46	0	-CH ₂ -				S	N	-OCHF ₂	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
47	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCH ₂ CF ₃	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
48	0	-CH ₂ -	ligação	H	-	S	N	-OCH ₂ CF ₃	H	H	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃
49	0	-CH ₂ -				S	N	-OCH ₂ CF ₃	H	F	p-CF ₃	CH	-CH ₂ CH ₃

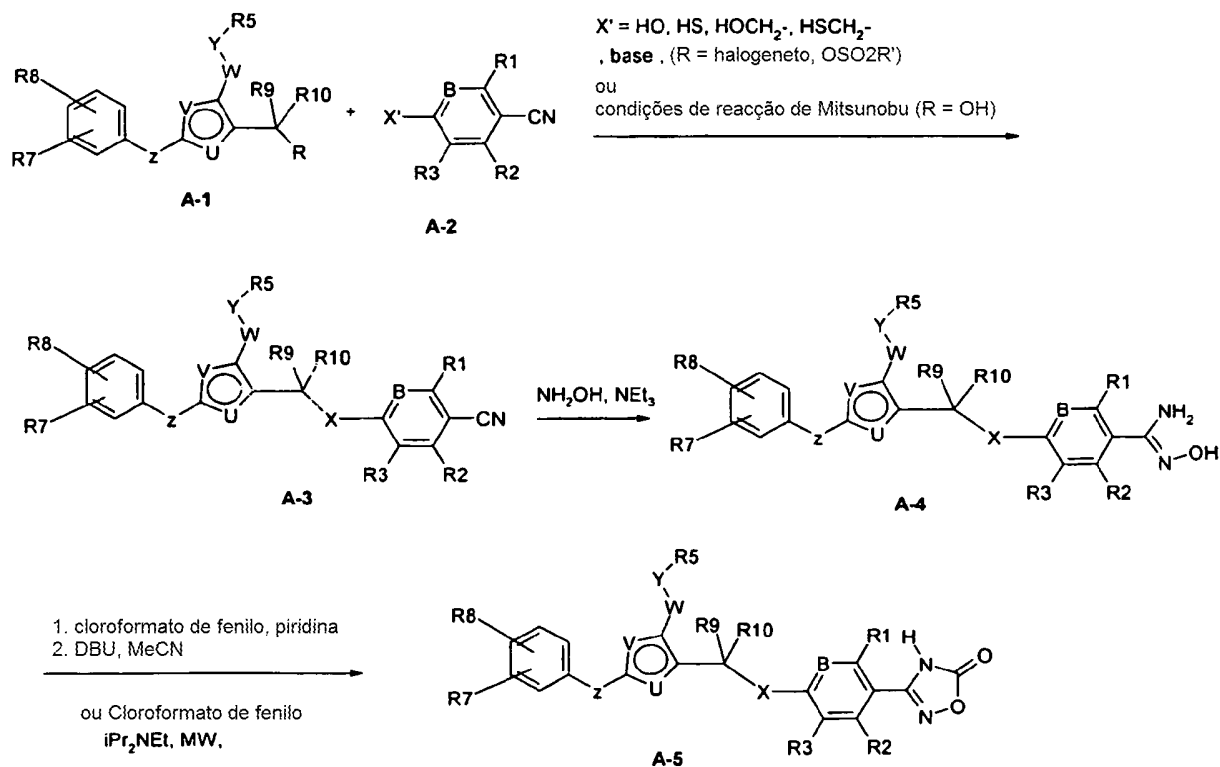
A potência de alguns dos exemplos descritos nos ensaios de GAL4 são indicados no quadro seguinte:

Exemplo	PPARdelta EC50 (µM)	PPARalfa EC50 (µM)
4	0,0002	0,012
10	0,006	4,38
16	0,001	0,117
20	0,001	0,307
22	0,017	2,64
25	0,003	0,544
27	0,017	1,21
32	0,127	>33
34	0,001	1,07
35	0,004	0,269
37	0,0005	0,223
(+) -40	0,001	0,677
42	0,008	>33
(+) -45	0,0003	1,23
48	0,001	0,087

Processos

Os compostos da fórmula geral I de acordo com a invenção podem ser obtidos como delineado nos esquemas reaccionais abaixo:

Processo A



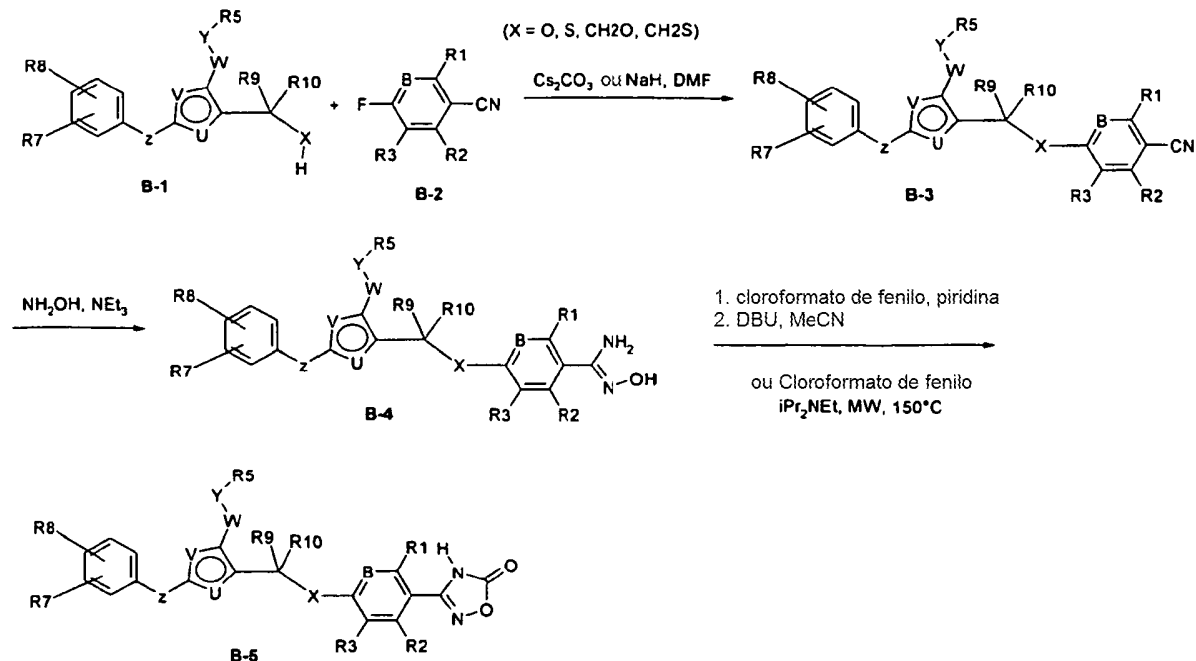
Um composto de fórmula geral A-2 em que X' é -OH, -SH, -CH₂OH ou -CH₂SH e R₁, R₂, R₃ e B são como definidos acima é feito reagir com um composto de fórmula geral A-1 em que R é halogeneto (I, Br, Cl) ou um sulfonato (OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄CH₃) e R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀, U, V, W, Y e Z são como definidos acima na presença de uma base como carbonato de cézio ou hidreto de sódio num solvente como dimetilformamida ou com um álcool de fórmula geral A-1 em que R = OH e R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀, U, V, W, Y e Z são como definidos acima sob condições de reacção de Mitsunobu (por exemplo, trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo) num solvente apolar como diclorometano para dar um composto de fórmula geral A-3 em que X = O, S, -OCH₂- ou -SCH₂-. O composto de fórmula geral A-3 é feito reagir com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base como trietilamina num solvente como

tetra-hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral A-4. Esta reacção pode ser facilitada aquecendo a mistura reaccional sob irradiação de microondas. Este composto de fórmula geral A-4 é convertido no produto de fórmula geral A-5 por reacção com cloroformato de fenilo na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reaccional com irradiação de microondas para permitir ciclização ou, alternativamente, isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno num solvente como acetonitrilo.

Os Exemplos **1 - 10** e **35-36** foram obtidos de acordo com o processo A.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo B



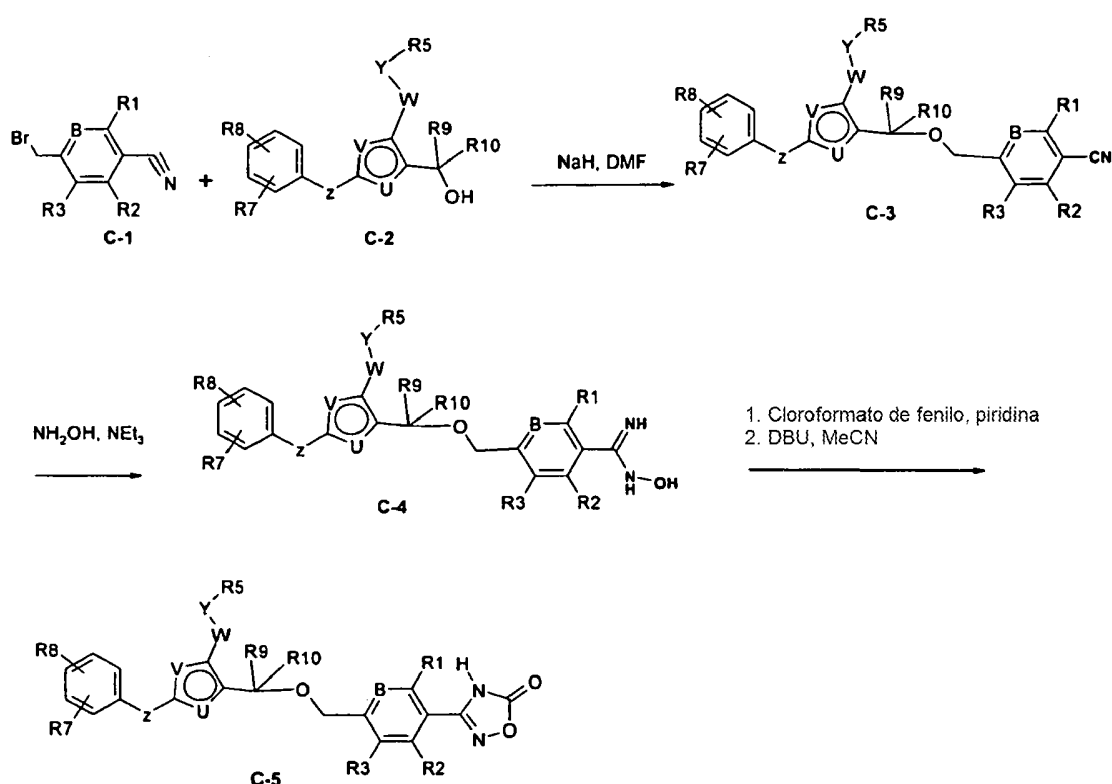
Um composto de fórmula geral B-1 em que X é O, S, CH_2O ou CH_2S e R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , U, V, W, Y e Z são como definidos acima é feito reagir com um fluoro-nitrilo de fórmula geral B-2 em que R_1 , R_2 , R_3 e B são como definidos acima na presença de uma base, tais como carbonato de cézio ou hidreto de sódio num solvente, tal como dimetilformamida para dar um composto de fórmula geral B-3. Como descrito no processo A, o composto B-3 é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, tal como trietilamina num solvente como tetra-hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral B-4. Esta reacção pode ser facilitada aquecendo a mistura reaccional sob irradiação de microondas. O composto B-4 é convertido no produto de fórmula geral B-5 por reacção com cloroformato de fenilo na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reaccional sob irradiação de microondas para permitir ciclização ou, alternativamente,

isolamento do intermediário resultante e seu tratamento com uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno num solvente como acetonitrilo.

Os Exemplos **11 - 21** e **37-46** foram obtidos de acordo com o processo B.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo C



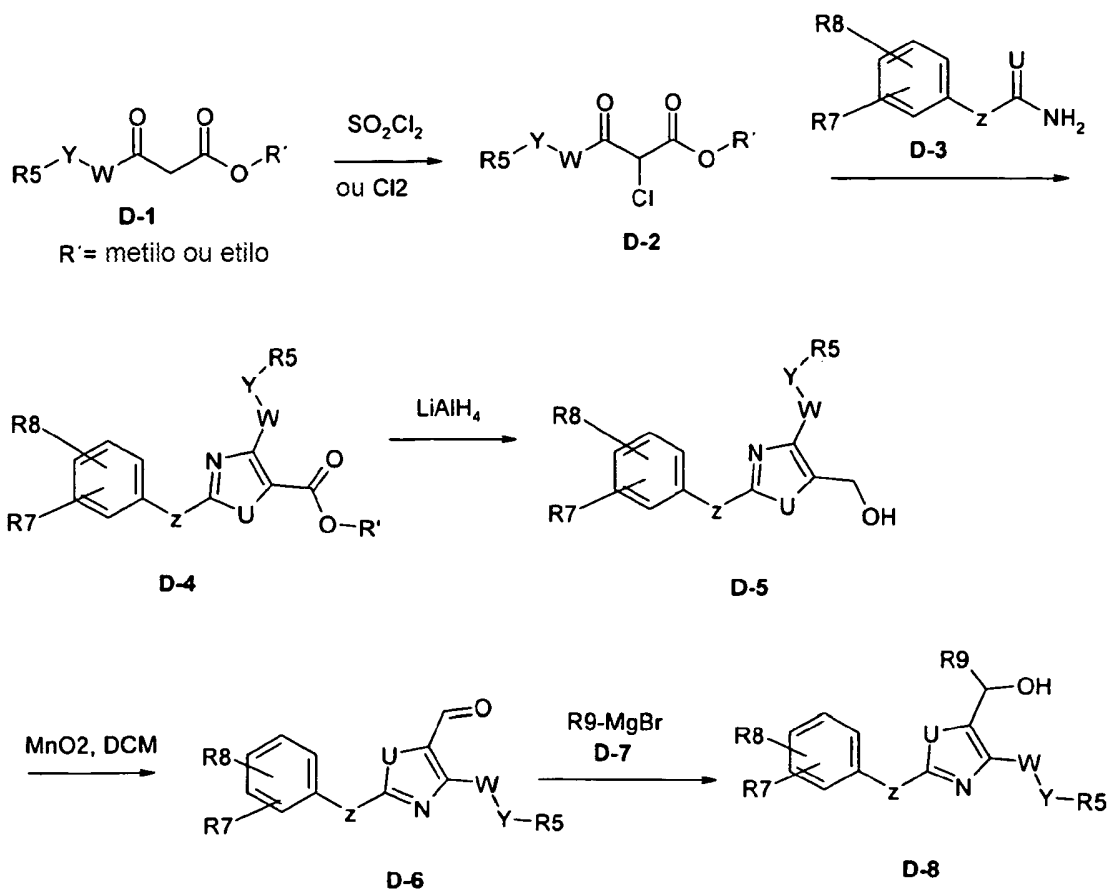
Um composto de fórmula geral C-2 em que $R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, U, V, W, Y$ e Z são como definidos acima é feito reagir com um brometo benzílico de fórmula geral C-1 em que B, R_1, R_2, R_3 e

R4 são como definidos acima na presença de uma base, tal como hidreto de sódio num solvente, tal como dimetilformamida para dar um composto de fórmula geral C-3. Como descrito no processo A, o composto C-3 é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, tal como trietilamina num solvente como tetra-hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral C-4. Esta reacção pode ser facilitada aquecendo a mistura reaccional sob irradiação de microondas. O composto C-4 é convertido no produto de fórmula geral C-5 por reacção com cloroformato de fenilo na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reaccional sob irradiação de microondas para permitir ciclização ou, alternativamente, isolamento do intermediário resultante e seu tratamento com uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno num solvente como acetonitrilo.

Os Exemplos **21-33** foram obtidos de acordo com o processo C.

Processo D:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais D-8, as quais correspondem à fórmula geral A-1 do processo A, fórmula geral B-1 do processo B e fórmula geral C-2 do processo C, em que R = OH, R10 = H, V é N e U, W, Y, Z, R5, R7, R8 e R9 são como definidos acima.



Um éster metílico ou etílico do ácido 3-oxo-carboxílico de fórmula geral D-1 em que R5, Y e W são como definidos acima é feito reagir com cloreto de sulfúrio ou cloro para produzir o correspondente cloreto de fórmula geral D-2. Este composto de fórmula geral D-2 é feito reagir com uma benzamida ou tiobenzamida de fórmula geral D-3, em que U é S ou O e R7, R8 e Z são como definidos acima para obter um éster de tiazole ou oxazole de fórmula geral D-4. O éster de fórmula geral D-4 é reduzido com um agente de redução, por exemplo hidreto de alumínio lítio, ao álcool de fórmula geral D-5, em que R5, R7, R8, U, W, Y e Z são como definidos acima.

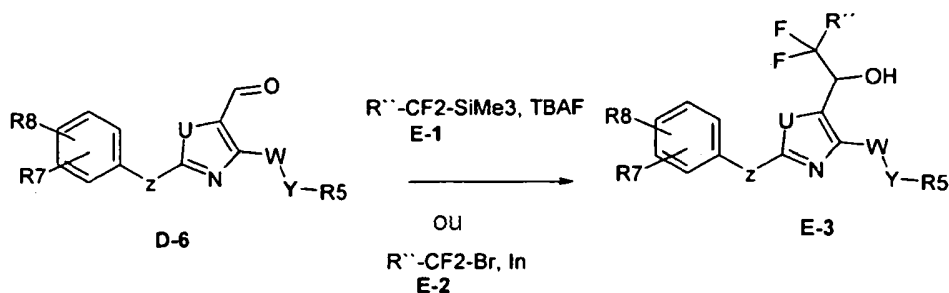
Um composto de fórmula geral D-5 é tratado com um agente oxidante como dióxido de manganês num solvente apolar como

diclorometano para obter um aldeído de fórmula geral D-6 em que W, Y, U, Z, A, R5, R7 e R8 são como definidos acima. O aldeído de fórmula geral D-6 é feito reagir com um reagente de Grignard de fórmula geral D-7, em que R9 é como definido acima para obter um álcool secundário de fórmula geral D-8.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo E:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais E-3, as quais correspondem à fórmula geral A-1 do processo A, fórmula geral B-1 do processo B e fórmula geral C-2 do processo C, em que R = OH, R9 é -CF₂R'', R10 = H, V é N e U, W, Y, Z, R5, R7 e R8 são como definidos acima.



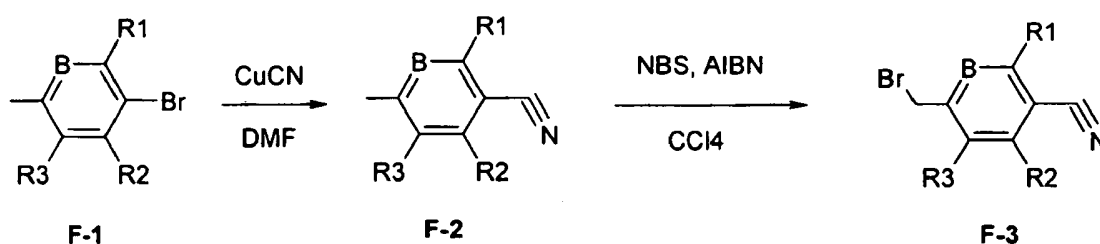
Um composto de fórmula geral D-6 (obtido a partir do processo D) é tratado com um reagente de difluorotrimetilsililo de fórmula geral E-1 em que R'' é alquilo(C1-C5), alcenilo(C2-C5), alquilenos (C0-C5)-arilo (C6-C14), alquilenos (C0-C5)-heteroarilo (C5-C15), alquilenos (C0-C5)-cicloalquilo (C3-C8), alquilenos (C0-C5)-cicloalcenilo (C3-C8), em que alquilo e alquilenos são não substituídos ou mono-, di- ou

trissubstituídos com F e arilo, heteroarilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo são não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com halogéneo, alquilo (C1-C4), -CF₃, -CHF₂ ou O-alquilo(C1-C4); num solvente polar como tetra-hidrofurano com quantidades catalíticas de uma fonte de ião fluoreto, tal como KF ou fluoreto de tetrabutílamónio ou alternativamente com um reagente de bromodifluorometilo de fórmula geral E-2 na presença de índio num solvente polar como tetra-hidrofurano num banho de ultrassons para obter um álcool secundário de fórmula geral E-3.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo F:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais F-3, a qual corresponde à fórmula geral C-1 do processo C.

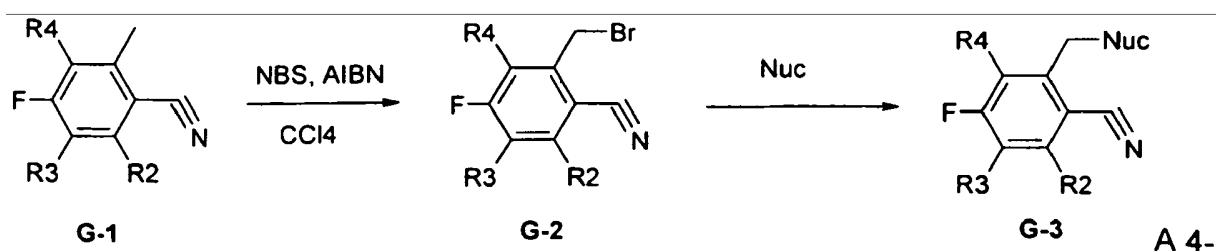


Um 1-bromo-4-metil-benzeno de fórmula geral F-1, em que B, R1, R2, R3 e R4 são como definidos acima é feito reagir com cianeto de cobre num solvente polar como dimetilformamida a temperatura elevada como por exemplo 150 - 200 °C para obter o 4-metil-benzonitrilo de fórmula geral F-2. O 4-metil-benzonitrilo de fórmula geral F-2 é bromado por tratamento com

N-bromossuccinimida em tetraclorometano a refluxo na presença de um iniciador de radicais como AIBN para obter o 4-Bromometil-benzonitrilo de fórmula geral F-3.

Processo G:

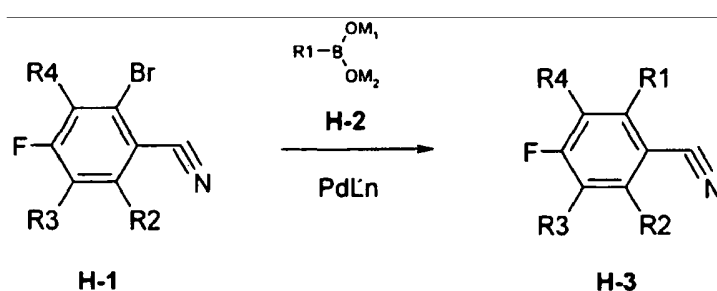
Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais G-3, a qual corresponde à fórmula geral B-2 do processo B, em que $B = C(R_4)$, $R_1 = -CH_2-Nuc$ e R_2 , R_3 e R_4 são como definidos.



O fluoro-2-metilbenzonitrilo de fórmula geral G-1 é bromado por tratamento com N-bromossuccinimida em tetraclorometano a refluxo na presença de um iniciador de radicais como AIBN para obter o 2-Bromometil-benzonitrilo de fórmula geral G-2. O composto de fórmula geral G-2 é feito reagir com um nucleófilo, por exemplo uma amina primária ou secundária ou um sal de sódio de um tiol ou um álcool, num solvente polar, tal como dimetilformamida para obter o composto de fórmula geral G-3.

Processo H:

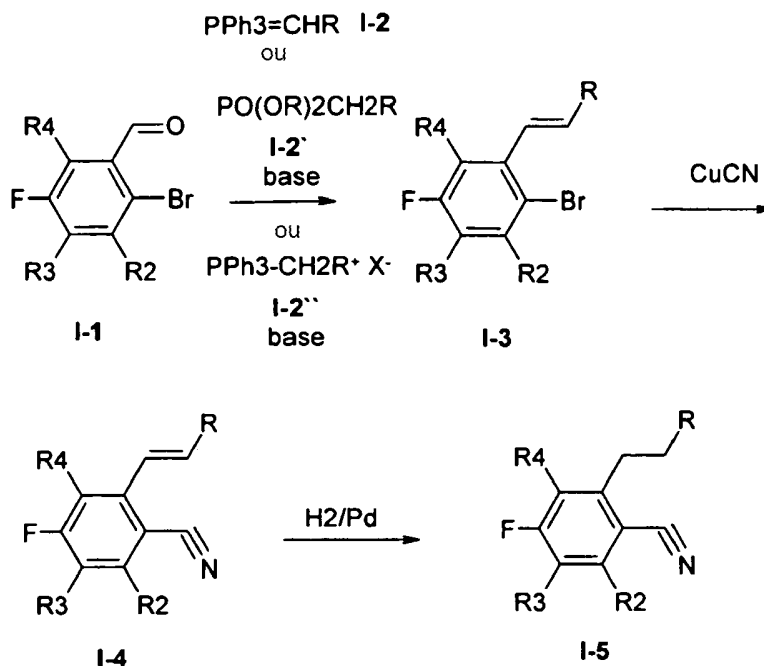
Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais H-3, as quais correspondem à fórmula geral B-2 do processo B, em que B= C(R4), R1, R2, R3 e R4 são como definidos.



Um 4-fluoro-2-bromobenzonitrilo de fórmula geral H-1 é convertido num composto da fórmula geral H-3 fazendo reagir com um ácido borónico ou um éster borónico de fórmula geral H-2, em que M1 & M2 podem ser independentemente hidrogénio ou alquilo (C1-C8). No caso de alquilo, M1/M2 podem formar um sistema de anel e R1 é como definido acima, utilizando uma quantidade catalítica de um metal de transição como por exemplo Paládio e um ligando como por exemplo trifenilfosfina na presença de uma base como por exemplo Cs₂CO₃ num solvente como por exemplo DMF/água.

Processo I:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais I-5, as quais correspondem à fórmula geral B-2 do processo B, em que B= C(R4), R1 é -CH₂CH₂R e R2, R3 e R4 são como definidos.

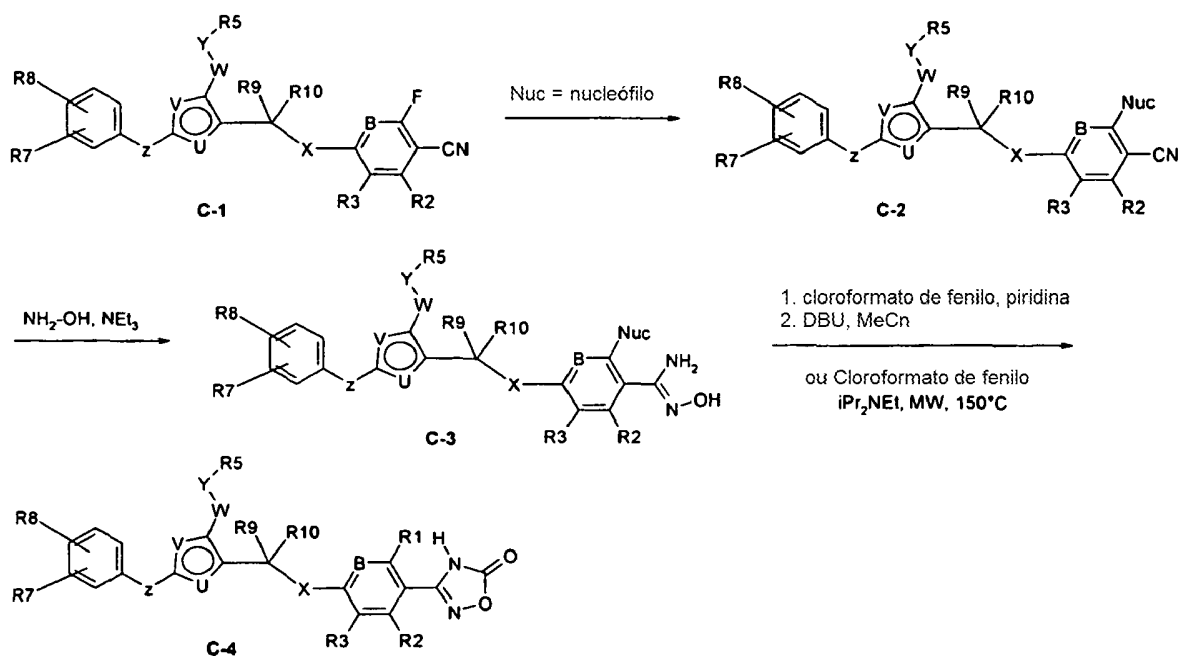


Um 2-bromo-5-fluorobenzaldeído de fórmula geral I-1 em que R2, R3 e R4 são como definidos acima é feito reagir sob condições reacionais tipo Wittig com um trifenilfosforanilideno de fórmula geral I-2 em que R é alquilo (C1-C7), em que alquilo está substituído 1 a 5 vezes com F;

ou com um fosfonato de fórmula geral I-2' em que R é alquilo (C1-C7), em que alquilo está substituído 1 a 5 vezes com F na presença de uma base como hidreto de sódio ou com um sal de fosfônio de fórmula geral I-2'' em que R é alquilo (C1-C7), em que alquilo está substituído 1 a 5 vezes com F na presença de uma base como n-butil-lítio num solvente polar como tetra-hidrofurano para obter um composto de fórmula geral I-3 em que R2, R3, R4 e R são como definidos acima. O brometo de fórmula geral I-3 em que R2, R3, R4 e R são como definidos acima é feito reagir com cianeto de cobre num solvente polar como dimetilformamida a temperatura elevada como por exemplo 150 - 200 °C para obter o 4-fluoro-benzonitrilo de fórmula

geral I-4 em que R2, R3, R4 e R são como definidos acima. A ligação dupla do composto de fórmula geral I-4 pode ser hidrogenada com hidrogénio e um catalisador de paládio num solvente polar como metanol para obter o composto de fórmula geral I-5 em que R2, R3, R4 e R são como definidos acima.

Processo J

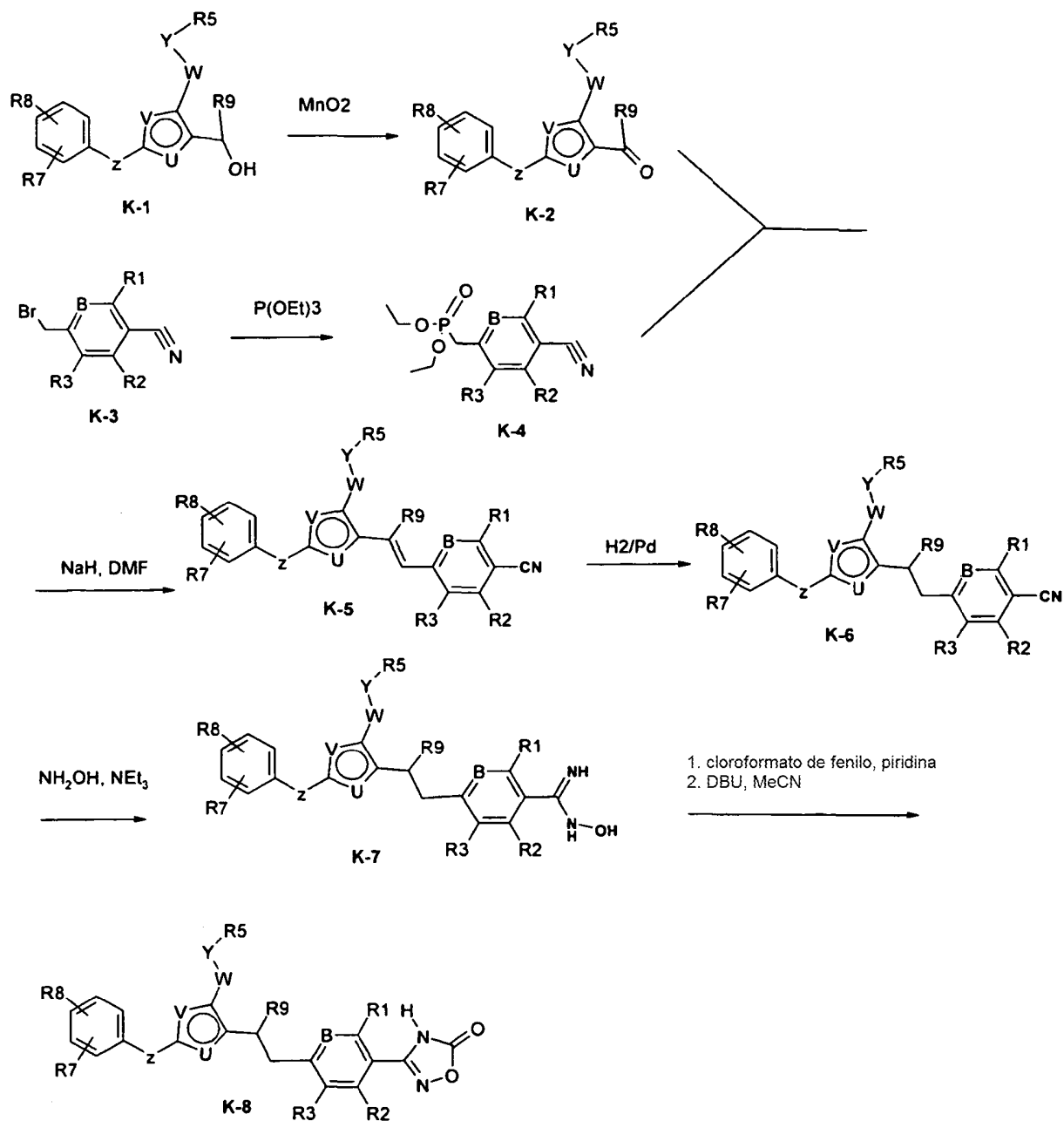


Um composto de fórmula geral C-1 em que R1 = F e B, R2, R3, R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y e Z são como definidos acima é feito reagir com um nucleófilo, e. g. metilato de sódio, para obter um composto de fórmula geral C-2. Um composto de fórmula geral C-2 é feito reagir com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base como trietilamina num solvente como tetra-hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral C-3. Esta reacção pode ser facilitada aquecendo a mistura reaccional sob irradiação de microondas. Um composto de fórmula

geral C-3 é convertido no produto de fórmula geral C-4 por reacção com cloroformato de fenilo na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reaccional com irradiação de microondas para permitir ciclização ou, alternativamente, isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno num solvente como acetonitrilo.

Os Exemplos **47-49** foram obtidos de acordo com o processo J.

Processo J



Um composto de fórmula geral K-1 em que R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y e Z são como definidos acima é tratado com um agente oxidante como dióxido de manganês num solvente apolar como diclorometano para obter uma cetona de fórmula geral K-2 em que

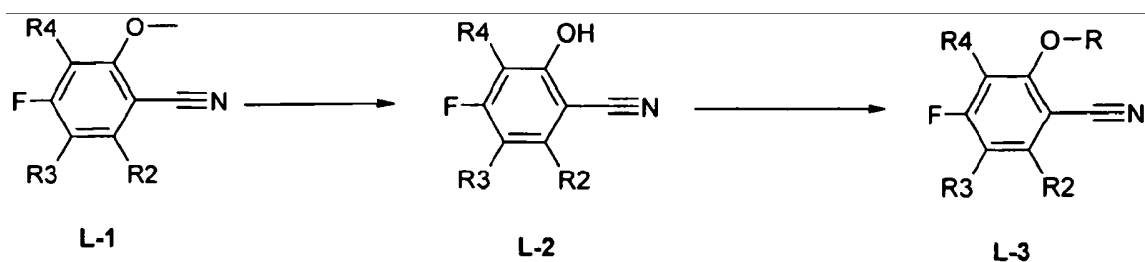
R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y e Z são como definidos acima. Um 4-bromometil-benzonitrilo de fórmula geral K-3, em que R1, R2, R3, R4 e B são como definidos acima é feito reagir com um fosfito, tal como fosfito de trietilo sob temperatura elevada como por exemplo 120 - 180 °C para obter um fosfonato de fórmula geral K-4 em que R1, R2, R3, R4 e B são como definidos acima. O fosfonato de fórmula geral K-4 em que R1, R2, R3, R4 e B são como definidos acima e a cetona de fórmula geral K-2 em que R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y e Z são como definidos acima são feitos reagir sob condições tipo Wittig na presença de uma base como hidreto de sódio num solvente polar como tetra-hidrofurano para obter o composto de fórmula geral K-5 em que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y e Z são como definidos acima. A ligação dupla do composto de fórmula geral K-5 é hidrogenada com hidrogénio e um catalisador de paládio num solvente polar como metanol para obter o composto de fórmula geral K-6 em que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y e Z são como definidos acima. Como descrito no processo A, o composto K-6 em que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y e Z são como definidos acima é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, tal como trietilamina num solvente como tetra-hidrofurano e metanol para obter um composto de fórmula geral K-7 em que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y e Z são como definidos acima. Esta reacção pode ser facilitada aquecendo a mistura reaccional sob irradiação de microondas. O composto K-7 é convertido no produto de fórmula geral K-8 em que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y e Z são como definidos acima por reacção com cloroformato de fenilo na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguida de aquecimento da mistura reaccional sob irradiação de microondas para permitir ciclização ou, alternativamente, isolamento do intermediário resultante e tratamento do mesmo com uma base como

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno num solvente como acetonitrilo.

O Exemplo **34** foi obtido de acordo com o processo K.

Processo L:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais L-3, a qual corresponde à fórmula geral B-2 do processo B, em que $B = C(R_4)$, $R_1 = OR$, R é alquilo(C1-C4) ou alquileno(C0-C2)-cicloalquilo(C3-C6) em que alquilo e alquileno são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F, e em que R2, R3 e R4 são como definidos acima.



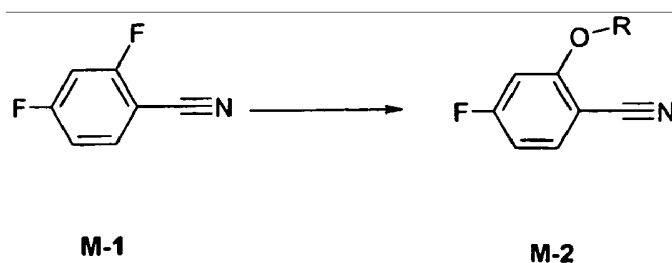
O éter aril-metílico de fórmula geral L-1 em que R2, R3 e R4 são como definidos acima, é desmetilado por tratamento com tricloreto de alumínio em dicloroetano a refluxo para dar o fenol de fórmula geral L-2. O fenol de fórmula geral L-2 é feito reagir com um electrófilo RX , em que X é um grupo de saída, tal como halogeneto ou um sulfonato num solvente polar como dimetilformamida na presença de uma base como carbonato de potássio para obter um composto de fórmula geral L-3. Quando é utilizado clorodifluoroacetato de metilo como electrófilo e a mistura reaccional é aquecida até 60-120 °C num solvente, tais

como dimetilformamida ou dimetilacetamida, é obtido o composto de fórmula geral L-3 em que R é CHF₂.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo M:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais M-2, a qual corresponde à fórmula geral B-2 do processo B, em que B = C(R₄), R₁ = OR, R é alquilo (C₁-C₄) ou alquileno (C₀-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₆) em que alquilo e alquileno são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F, e em que R₂, R₃ e R₄ são H.

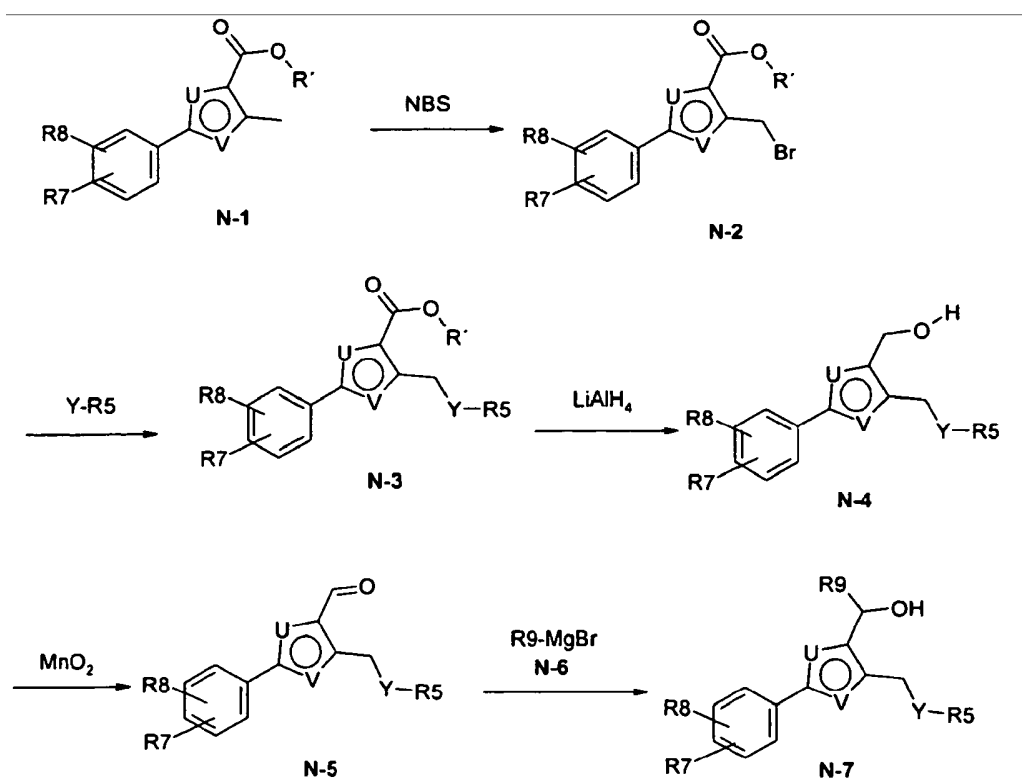


O 2,4-difluoro-benzonitrilo de fórmula M-1 é tratado com um álcool ROH num solvente, tal como tetra-hidrofurano em presença de uma base, tal como terc-butóxido de potássio a 0-5 °C para dar o éter de fórmula geral M-2 em que R é alquilo (C₁-C₄) ou alquileno(C₀-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₆) em que alquilo e alquileno são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos com F.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Processo N:

Este processo é utilizado para sintetizar as unidades estruturais N-4 e N-7, as quais correspondem à fórmula geral A-1 do processo A em que R = OH, fórmula geral B-1 do processo B em que X é O, e fórmula geral C-2 do processo C, em que W é CH₂, R₁₀ é H, Z é ligação, e U, V, Y, R₅, R₇ e R₈ são como definidos acima, e R₉ é H para N-4 ou como definido acima para N-7.



O éster de oxazole ou tiazole de fórmula geral N-1 em que R' é alquilo inferior, U, V, R₇ e R₈ são como definidos acima, é bromado por tratamento com N-bromossuccinimida em tetraclorometano ou diclorometano a refluxo na presença de um iniciador de radicais como AIBN ou peróxido de benzoílo para produzir o produto bromado de fórmula geral N-2. O brometo de alquilo de fórmula geral N-2 é feito reagir com um nucleófilo

Y-R5, em que Y é OH ou Y é NH(R6) e R5, R6 são como definidos acima, num solvente polar como acetonitrilo na presença de uma base como carbonato de potássio para obter um composto de fórmula geral N-3. O éster de fórmula geral N-3 é reduzido com um agente de redução, tal como hidreto de alumínio lítio, ao álcool de fórmula geral N-4. Um composto de fórmula geral N-4 é tratado com um agente oxidante, tal como dióxido de manganês num solvente apolar como diclorometano para obter um aldeído de fórmula geral N-5, em que Y, U, V, R5, R7 e R8 são como definidos acima. O aldeído de fórmula geral N-5 é feito reagir com um reagente de Grignard de fórmula geral N-6, em que R9 é como definido acima para obter um álcool secundário de fórmula geral N-7.

Outros compostos podem ser obtidos em conformidade ou por processos conhecidos.

Lista de abreviaturas:

Ac acetilo

AIBN 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)

Bn benzilo

iBu isobutilo

tBu terc-Butilo

BuLi n-butil-lítio

Bz	benzoílo
CI	Ionização química (MS)
Cy	ciclo-hexilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DCI	Ionização química directa (MS)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
eq	equivalentes
EI	Ionização por impacto electrónico (MS)
ESI	Ionização por electropulverização (MS)
FG	Grupo funcional
F-TEDA	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano

Hal	halogéneo
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
LC-MS	cromatografia líquida acoplado com espectroscopia de massa
LG	Grupo de Saída
Me	metilo
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
MS	espectroscopia de massa
MsCl	Cloreto de metanossulfonilo
MW	microondas
NBS	N-bromossuccinimida
RMN	Ressonância magnética nuclear
p	para
Pd/C	paládio sobre carvão
PG	Grupo de Protecção
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo

pTsOH ácido p-toluenossulfónico

R_f factor de retenção (TLC)

SFC Cromatografia de fluido supercrítico

TBAF Fluoreto de tetrabutylamónio

terc Terciário

TLC Cromatografia em camada fina

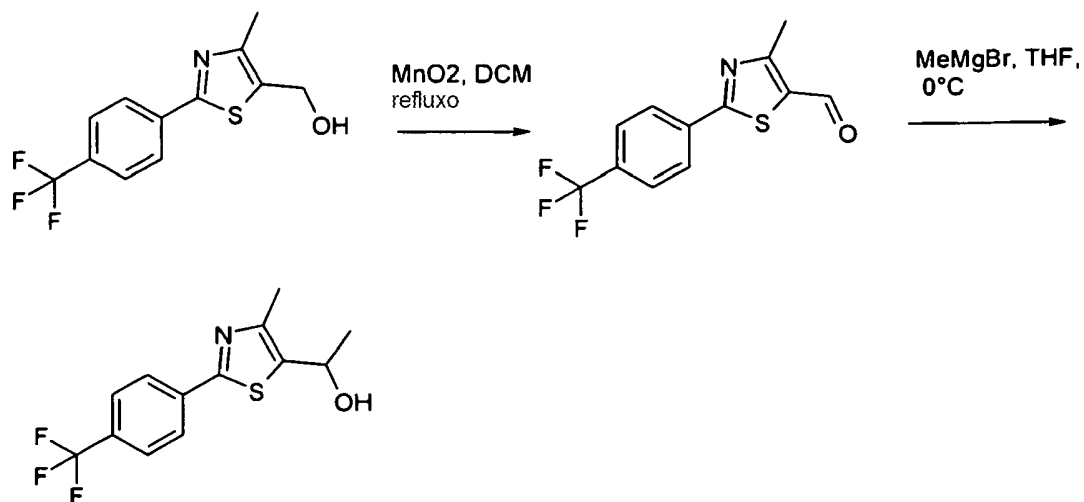
TMS trimetilsililo

Outros compostos da fórmula I podem ser preparados em conformidade ou por processos conhecidos.

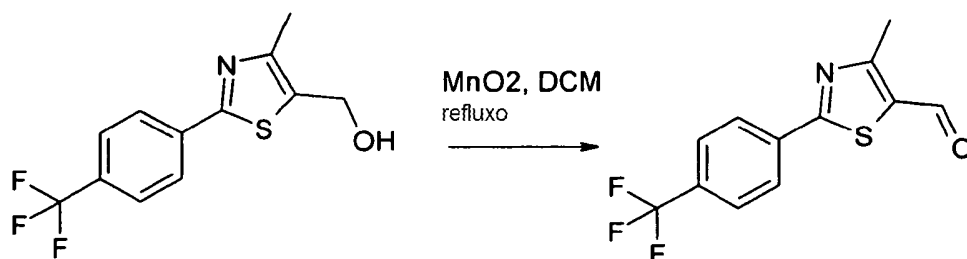
Os procedimentos experimentais para preparar os exemplos mencionados acima são descritos abaixo:

Síntese da Unidade Estrutural de acordo com o processo D:

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído

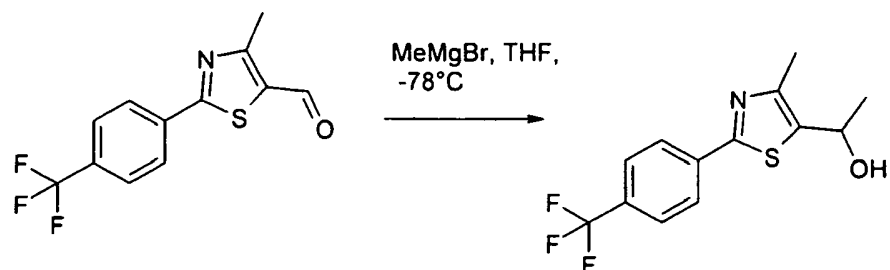


Foram dissolvidos 18,5 g de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol¹¹ em 200 mL de diclorometano. Foram adicionados 65,3 g de óxido de manganês(IV) (ativado com carvão) e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante quatro horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi evaporado *in vacuo* para obter 17,1 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído como um sólido amarelo pálido.

¹ documento 1586573

C₁₂H₈F₃NOS (271,26), MS(ESI): 272,1 (M+H⁺).

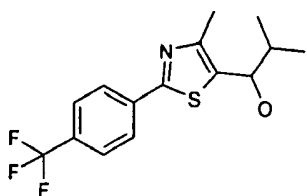
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



Foram dissolvidos 2,5 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído em 100 mL de tetra-hidrofurano. A 0 °C foram adicionados, gota a gota, 3,38 mL de uma solução um molar de brometo de metilmagnésio em tetra-hidrofurano. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, a mistura reaccional foi vertida sobre 100 mL de solução saturada de NH₄Cl gelada e extraída cinco vezes com porções de 80 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado para obter 2,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol em bruto como um sólido amarelo pálido que foi utilizado sem mais purificação.

C₁₃H₁₂F₃NOS (287,36), MS(ESI): 288,1 (M+H⁺).

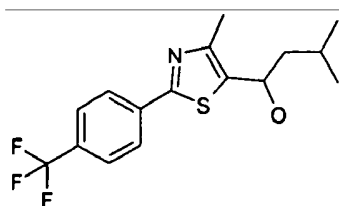
2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de isopropilmagnésio.

C₁₅H₁₆F₃NOS (315,36), MS(ESI): 316,1 (M+H+).

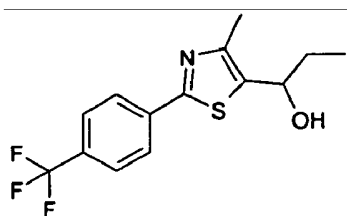
3-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 3-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de isobutilmagnésio.

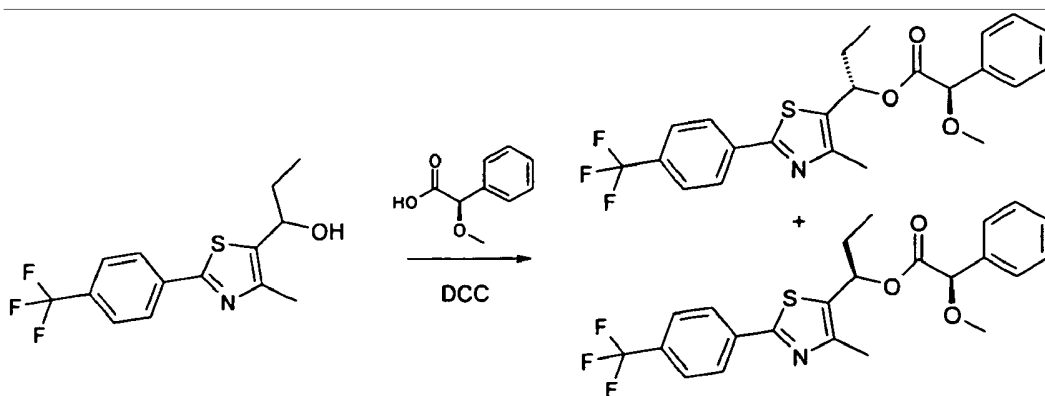
C₁₆H₁₈F₃NOS (329,39), MS(ESI): 330,0 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acordo com o método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de etilmagnésio.

C₁₄H₁₄F₃NOS (301,33), MS(ESI): 302,0 (M+H+).



A uma solução de 10,48 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico em 210 mL de tetra-hidrofurano foi adicionado 5,9 g de ácido (R)-(-)-α-metoxifenilacético, 40 mL de uma solução molar de N,N-diciclo-hexilcarbodiimida em diclorometano e alguns mg de N,N-dimetilaminopiridina. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida filtrada. O

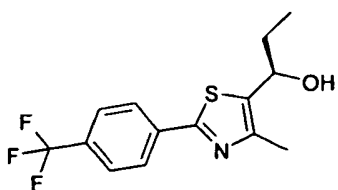
filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e os diastereómeros foram separados por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 90/acetato de etilo 10) para dar:

4,09 g de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracção menos polar) de acordo com a análise de RMN de $^1\text{H}^2$ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (449,50), MS(ESI): 450,1 ($\text{M}+\text{H}^+$),

e 5,42 g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracção mais polar) de acordo com análise de RMN de $^1\text{H}^2$ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (449,50), MS(ESI): 450,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

² Trost, B.M. ; Belletire, J.L. ; Godleski, S. ; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M.J. Org. Chem. 1986, 51, 2370

(+)-(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



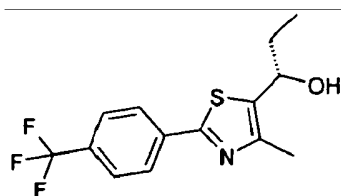
A uma solução de 3,74 g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético em 19 mL de tetra-hidrofurano e 19 mL de etanol a 0 °C foram adicionados, gota a gota, 24,5 mL de uma

² Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M.J. Org. Chem. 1986, 51, 2370

molar de hidróxido de sódio em 20,4 mL de água. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 15 minutos, em seguida foram adicionados 24,5 mL de uma solução de ácido clorídrico 5 N em 20,4 mL de água. Após remoção dos solventes orgânicos sob vácuo, a mistura foi extraída com acetato de etilo, filtrada através de um filtro de papel tratado com silicone e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 90/acetato de etilo 10) para dar 2,09 g de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

C₁₄H₁₄F₃NOS (301,33), MS(EI): 301 (M⁺).

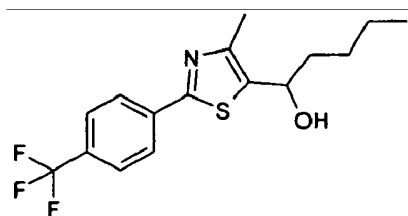
(-)-(S)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acordo com o método descrito para (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, foi obtido (-)-(S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol por saponificação de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético.

C₁₄H₁₄F₃NOS (301,33), MS(ESI): 302,2 (M+H⁺).

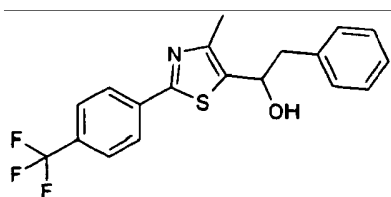
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e Brometo de butilmagnésio.

C₁₆H₁₈F₃NOS (329,39), MS(ESI): 330,1 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,46.

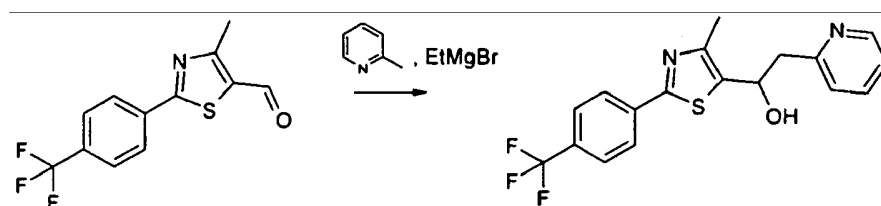
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de benzilmagnésio.

C₁₉H₁₆F₃NOS (363,40), MS(ESI): 364,0 (M+H+).

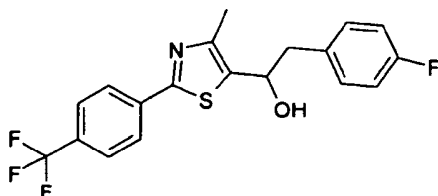
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol



Foram adicionados 1,47 mL de uma solução de brometo de etilmagnésio 3 M a uma solução de 0,44 mL de 2-picolina em 40 mL de éter dibutílico. A mistura reaccional foi agitada a 140 °C durante quarenta minutos. Em seguida, foi borbulhada uma corrente de árgon através da mistura reaccional durante dez minutos. A mistura foi arrefecida até 70 °C, foi adicionado 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído dissolvido em 50 mL de tetra-hidrofurano, e agitado à temperatura ambiente durante trinta minutos. A mistura reaccional foi vertida sobre gelo e extraída três vezes com porções de 80 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo* para obter 1,49 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol em bruto como um óleo. Este material foi utilizado sem purificação.

C₁₈H₁₅F₃N₂OS (364,39), MS(ESI): 365,1 (M+H+),
R_f(n-heptano:acetato de etilo = 1,1) = 0,08.

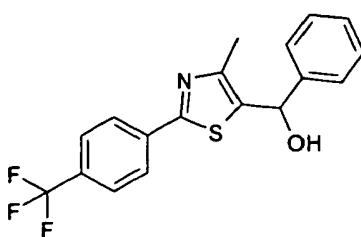
2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-etanol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de 4-fluorobenzilmagnésio.

C₁₃H₁₃F₃N₂OS (302,32), MS(ESI): 303,1 (M+H⁺).

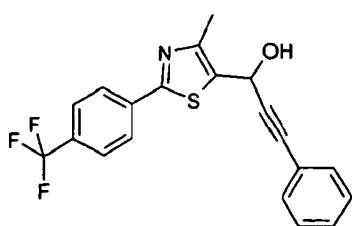
[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-
metanol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e cloreto de fenilmagnésio.

C₁₉H₁₅F₄NOS (381,40), MS(ESI): 382,0 (M+H+).

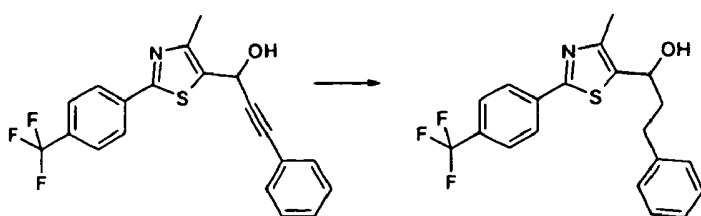
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol



De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e brometo de feniletinilmagnésio.

C₂₀H₁₄F₃NOS (373,40), MS(ESI): 374,0 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol

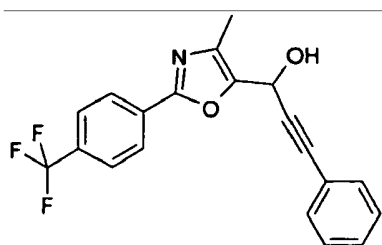


1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol foi obtido por hidrogenação de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol em

metanol com paládio sobre carvão (10%) numa atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro.

C₂₀H₁₈F₃NOS (377,43), MS(ESI): 376,1 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol



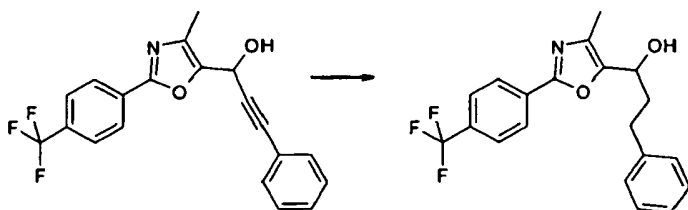
De acordo com o método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, foi obtido 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazole-5-carbaldeído (obtido de [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol³ e dióxido de manganês (IV) de acordo com a síntese descrita para 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído) e brometo de feniletinilmagnésio.

³ Bioorganic & Medicinal Chemical Letters (2003), 13(9), 1517-1521.

C₂₀H₁₄F₃NO₂ (357,34), MS(ESI): 358,1 (M+H+).

³ Bioorganic & Medicinal Chemical Letters (2003), 13(9), 1517-1521.

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol

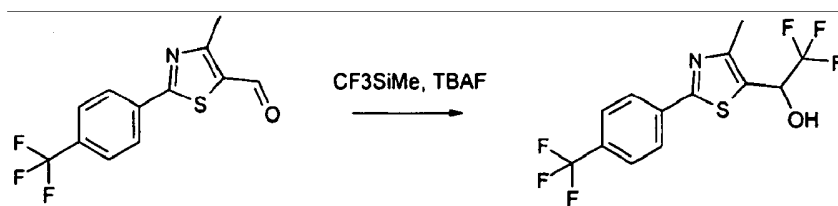


1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol foi obtido por hidrogenação de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol em metanol com paládio sobre carvão (10%) numa atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro.

C₂₀H₁₈F₃N₂O₂ (361,37), MS(ESI): 362,0 (M+H⁺).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo E:

2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

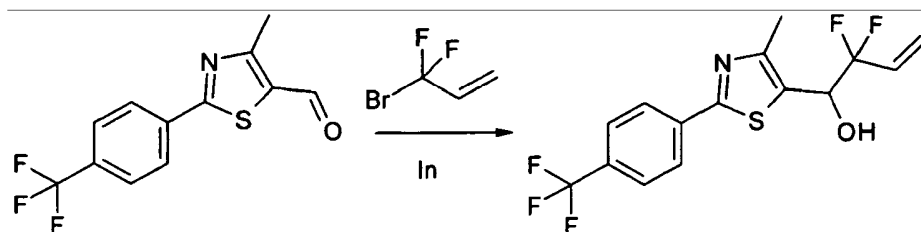


A uma solução gelada de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e 0,55 mL de (trifluorometil)trimetilsilano em 10 mL de tetra-hidrofurano foram adicionados 100 mg de fluoreto de tetrabutilamónio. A

mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. Em seguida, foram adicionados 20 mL de HCL 2 N e a mistura agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. A mistura foi extraída três vezes com porções de 50 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo* para obter 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como um sólido.

C₁₃H₉F₆NOS (341,28), MS(ESI): 342,0 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,54.

2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol

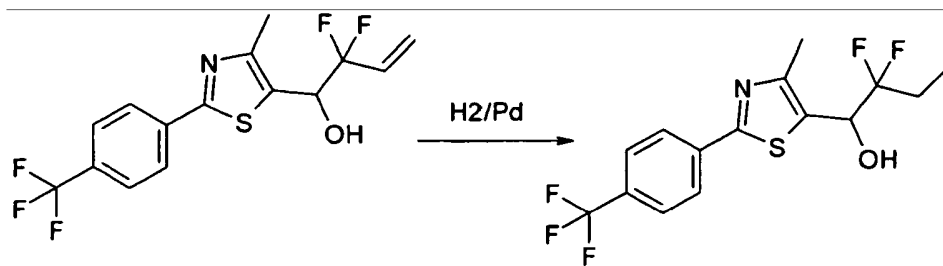


A uma solução de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e 868 mg de 3-bromo-3,3-difluorpropeno em 10 mL de dimetilformamida foram adicionados 425 mg de Índio e a suspensão resultante foi agitada num banho de ultrassons durante duas horas. Em seguida, foram adicionados 20 mL de ácido clorídrico 1 N e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. A mistura foi extraída três vezes com porções de 50 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por

HPLC de fase inversa para obter 740 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol como um liofilizado incolor.

C₁₅H₁₂F₅NOS (349,32), MS(ESI): 350,1 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,52.

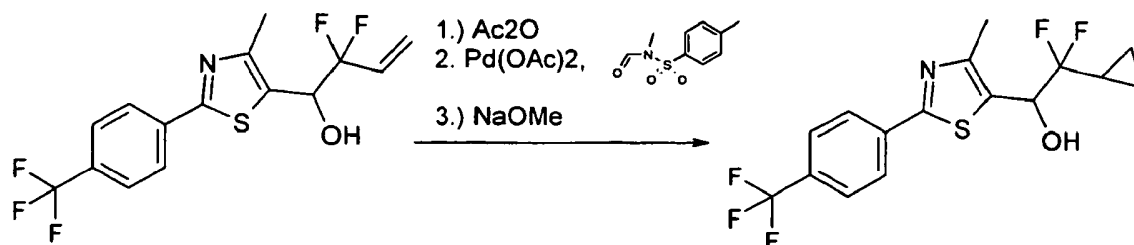
2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



Foram dissolvidos 740 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol em 50 mL de acetato de etilo. Foram adicionados 50 mg de paládio (5% sobre carvão) e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio. Após três horas o catalisador foi filtrado e o filtrado evaporado *in vacuo* para obter 720 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol como um sólido branco.

C₁₅H₁₄F₅NOS (351,34), MS(ESI): 352,1 (M+H⁺).

2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

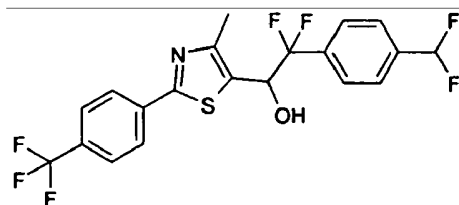


A uma solução gelada de 365 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol em 10 mL de piridina foram adicionados 5 mL de anidrido de ácido acético. O banho de gelo foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Foi adicionado gelo e a mistura reaccional diluída por adição de 100 mL de diclorometano. A camada orgânica foi separada e lavada com 50 mL de água, HCl 1 M, solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em 30 mL de éter dietílico (balão 1). Foram adicionados 246 mg de acetato de paládio(II) e a mistura arrefecida num banho de gelo. Num segundo balão foram suspensos 4,0 g de N-metil-N-nitroso-p-toluenossulfonamida em 30 mL de etanol. Foi permanentemente borbulhada uma corrente de argon através do balão 2 e depois através do balão 1. Foi adicionado NaOH 2 N gota a gota ao balão 2 até à dissolução de N-metil-N-nitroso-p-toluenossulfonamida, em seguida foi parada a corrente de argon. A mistura reaccional (balão 1) foi agitada a 0 °C durante mais uma hora. Em seguida, foram adicionados 10 mL de ácido acético e a mistura reaccional diluída por adição de 80 mL de acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre MgSO₄. O

solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em 20 mL de metanol, foi adicionado 1 mL de solução de metilato de sódio (30%) e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reaccional foi então neutralizada por adição de ácido acético, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa para obter 120 mg de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como liofilizado.

C₁₆H₁₄F₅NOS (363,35), MS(ESI): 364,1 (M+H+).

2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



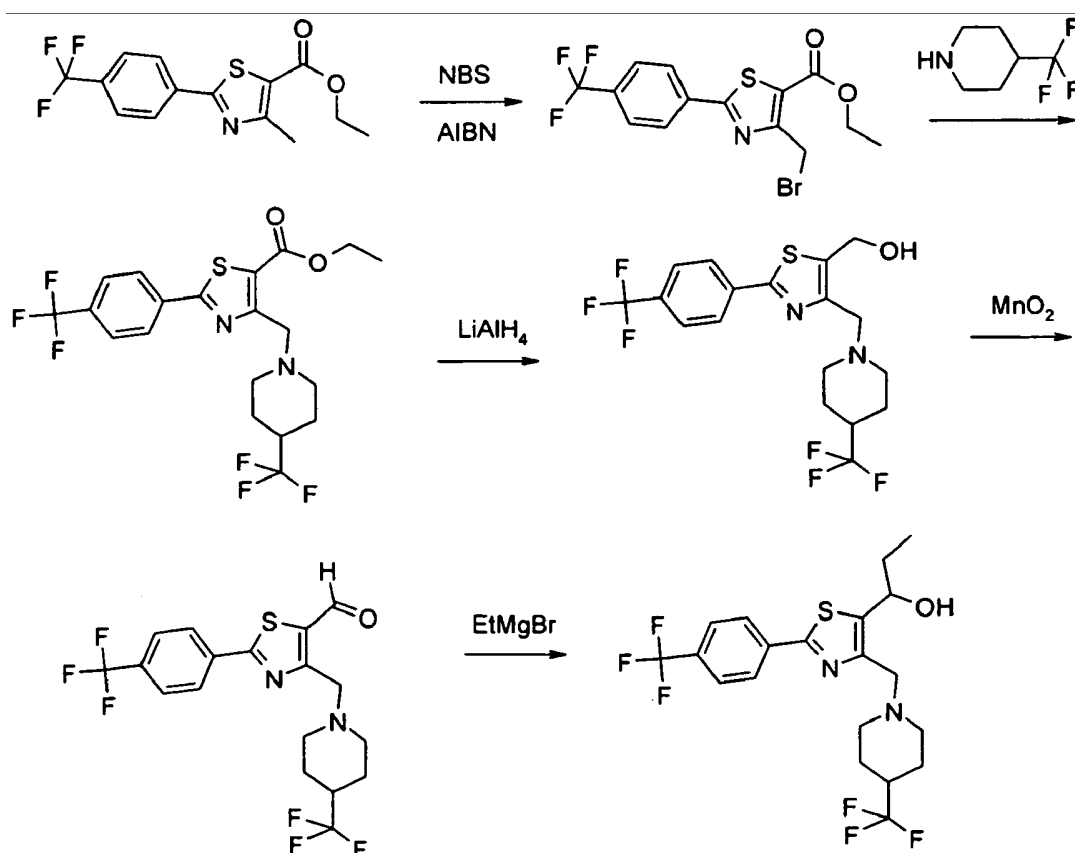
A uma solução de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carbaldeído e 1,42 g de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluormetil)benzeno em 10 mL de dimetilformamida foram adicionados 508 mg de Índio e a suspensão resultante foi agitada num banho de ultrassons durante doze horas. Em seguida, foram adicionados mais 1,42 g de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluormetil)benzeno e 508 mg de Índio e a suspensão resultante foi agitada num banho de ultrassons durante mais doze horas. Em seguida, foram adicionados 20 mL de ácido clorídrico 1 N e a mistura agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. A mistura foi extraída três vezes com porções de 50 mL de acetato

de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por HPLC de fase inversa para obter 620 mg de 2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como um liofilizado incolor.

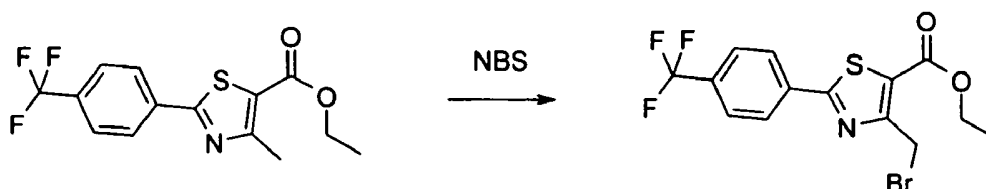
C₂₀H₁₄F₇NOS (449,39), MS(ESI): 450,1 (M+H⁺).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo N:

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



Éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carboxílico⁴

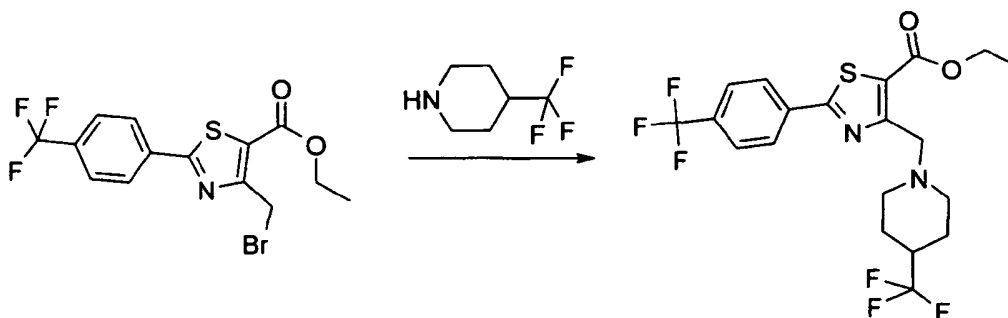


A uma solução de 200 g de éster etílico do ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carboxílico comercialmente disponível em 1,6 L de diclorometano foram adicionados 20,5 g de peróxido de benzoílo e 124 g de NBS. A mistura resultante foi submetida a refluxo no escuro durante 22 h. Depois de arrefecer até 0 °C, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado até metade do volume sob pressão reduzida, lavado com água, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para dar um sólido branco. O sólido foi recristalizado em 900 mL de éter diisopropílico 80/diclorometano 20 para dar uma primeira cultura de 101 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carboxílico. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, em seguida recristalizado em 300 mL de éter diisopropílico 90/diclorometano 10 para dar uma segunda cultura de 72 g. Foi obtido um total de 173 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carboxílico como um sólido branco.

C₁₄H₁₁BrF₃NO₂S (394,21), MS(EI): 394 (M⁺).

⁴ documento W002067912

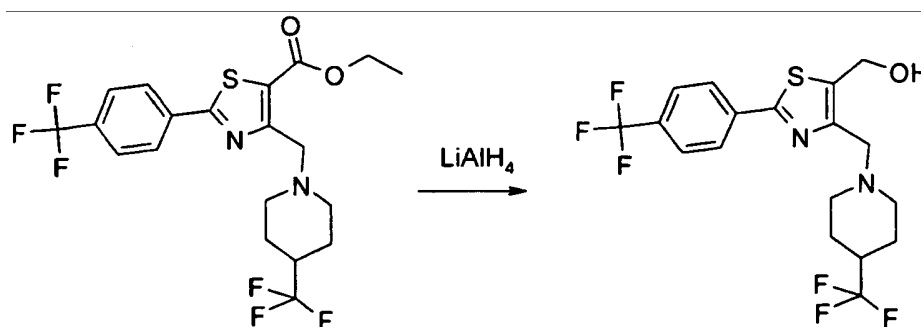
Éster etílico do ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carboxílico



A uma solução de 107,7 g de cloridrato de 4-trifluorometilpiperidina em 450 mL de água foram adicionados 2,7 L de acetonitrilo, 224 g de éster etílico do ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazole-5-carboxílico e 157 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi aquecida a 40 °C durante 2 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 2 L de diclorometano, em seguida lavado duas vezes com 500 mL de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/etanol desde 100/0 a 90/10) seguida de lavagem do sólido recolhido com éter diisopropílico para dar 212 g de éster etílico do ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carboxílico como um sólido branco.

C₂₀H₂₀F₆N₂O₂S (466,45), MS(EI): 466 (M⁺).

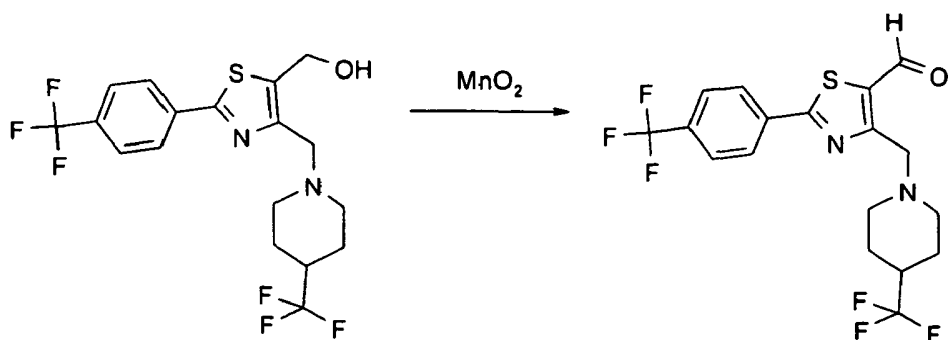
[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol



A uma solução de 220 g de éster etílico do ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carboxílico em 2,2 L de tetra-hidrofurano a 0 °C foram adicionados, gota a gota, 250 mL de uma solução 2 M de hidreto de alumínio lítio em tetra-hidrofurano. A mistura resultante foi agitada durante 1 h, permitindo-a aquecer até à temperatura ambiente, em seguida lentamente vertida para 1 L de água fria e extraída duas vezes com 1,5 L de acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi lavado com 500 mL de éter diisopropílico quente, em seguida purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/etanol desde 100/0 a 90/10) para dar 163 g de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol como um sólido branco.

C₁₈H₁₈F₆N₂OS (424,41), MS(ESI): 425 (M+H⁺).

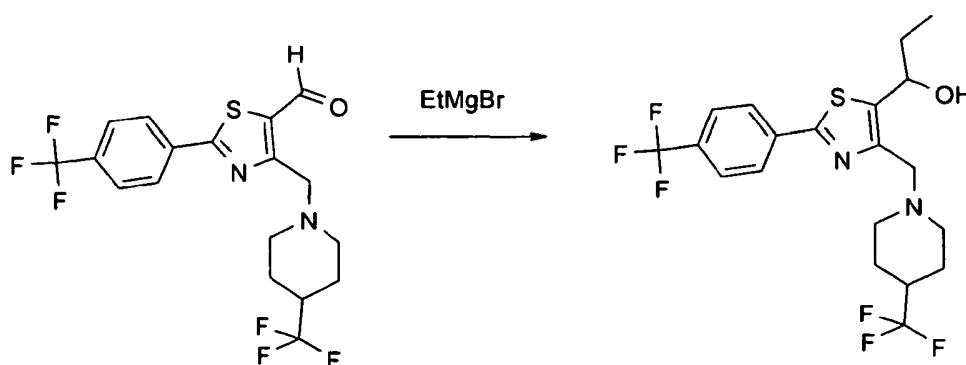
2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carbaldeído



A uma solução de 1 g de [[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol em 7 mL de diclorometano foi adicionado 2,35 g de óxido de manganês(IV) (activado com carvão). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante quatro horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 0,53 g de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carbaldeído.

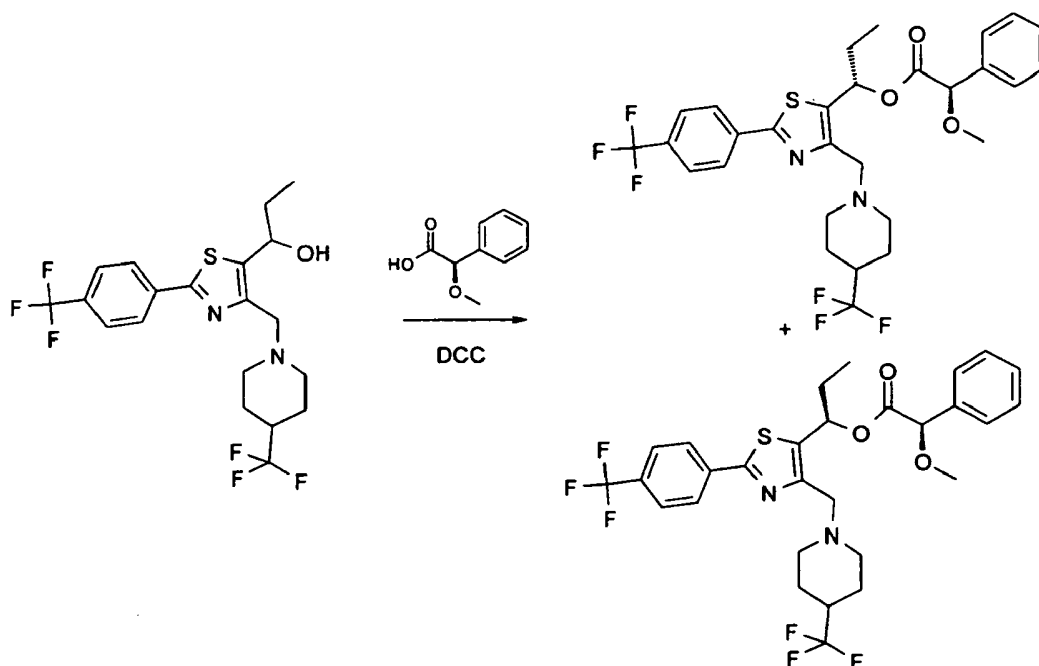
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$ (422,39), MS(ESI): 423,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



A uma solução de 530 mg de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazole-5-carbaldeído em 43 mL de tetra-hidrofurano a 0 °C foram lentamente adicionados 2,2 mL de uma solução molar de brometo de etilmagnésio em éter terc-butilmetílico. A mistura reaccional foi agitada a 0 °C durante uma hora, em seguida vertida sobre uma solução aquosa de KH₂PO₄ e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar 545 mg de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol que foi utilizado sem mais purificação.

C₂₀H₂₂F₆N₂OS (452,47), MS(ESI): 453 (M+H⁺).



A uma solução de 3,78 g de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico em 66 mL de tetra-hidrofurano foi adicionado 1,5 g de ácido (R)-(-)-α-metoxifenilacético, 9 mL de uma solução molar de N,N-diciclo-hexilcarbodiimida em diclorometano e alguns mg de N,N-dimetilaminopiridina. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e os diastereómeros foram separados por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/acetato de etilo 10) para dar:

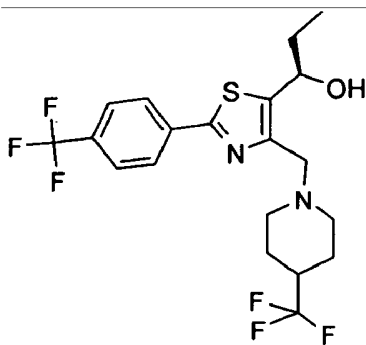
1,06 g de éster (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracção menos polar) de acordo com a análise de RMN de $^1\text{H}^2$

C₂₉H₃₀F₆N₂O₃S (600,62), MS(ESI): 601,2 (M+H⁺), e

0,67 g de éster (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracção mais polar) de acordo com a análise de RMN de $^1\text{H}^2$

C₂₉H₃₀F₆N₂O₃S (600,62), MS(ESI): 601,2 (M+H⁺).

(R)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

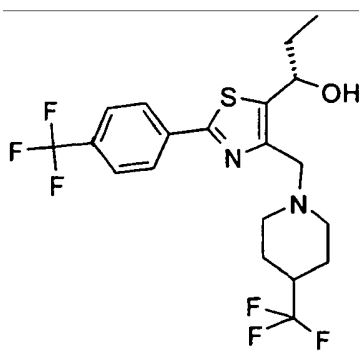


A uma solução de 0,67 g de éster (R)-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (R)-metoxi-fenil-acético em 2,5 mL de tetra-hidrofurano e 2,5 mL de etanol a 0 °C foram adicionados, gota a gota, 3,5 mL de uma solução molar de hidróxido de sódio em 2,7 mL de água. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 15 minutos, em seguida foram adicionados 0,6 mL de uma solução 5N de ácido clorídrico em 2,7 mL de água. Após remoção dos solventes orgânicos sob vácuo, a mistura foi extraída com diclorometano, filtrada através de um filtro tratado com silicone e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (diclorometano 90/acetato de etilo 10) para dar 270 mg de

(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

C₂₀H₂₂F₆N₂O₂ (452,46), MS(ESI): 453,2 (M+H⁺).

(S)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

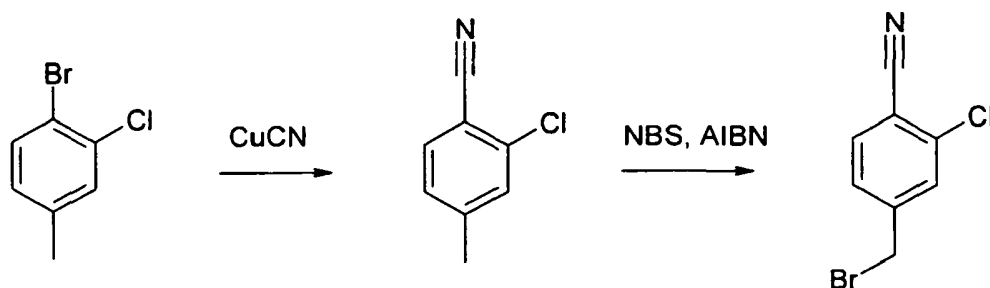


De acordo com o método descrito para (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, foi obtido (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol por saponificação de éster (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico do ácido (R)-metoxi-fenil-acético.

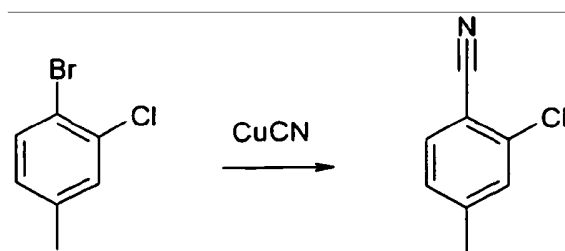
C₂₀H₂₂F₆N₂O₂ (452,46), MS(ESI): 453,1 (M+H⁺).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo F:

4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



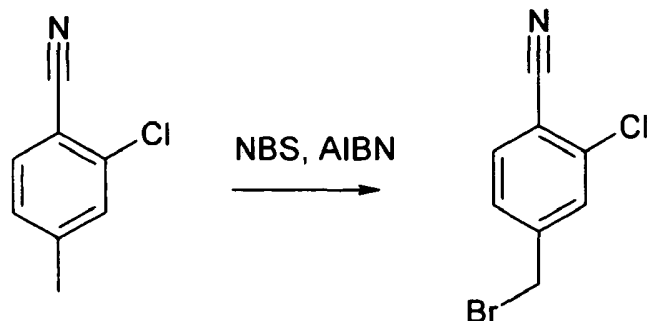
2-Cloro-4-metil-benzonitrilo



Foram dissolvidos 25,0 g de 4-bromo-3-clorotolueno e 21,8 g de cianeto de cobre(I) em 200 mL de dimetilformamida e agitados a 150 °C durante três horas. A mistura reaccional arrefecida foi diluída por adição de 300 mL de acetato de etilo e lavada três vezes com porções de 150 mL de solução saturada de NH_4Cl . Os precipitados foram filtrados e o filtrado seco sobre MgSO_4 e em seguida reduzido *in vacuo* para obter 17,3 g de 2-Cloro-4-metil-benzonitrilo. Este material foi utilizado sem purificação no passo seguinte.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}$ (151,60).

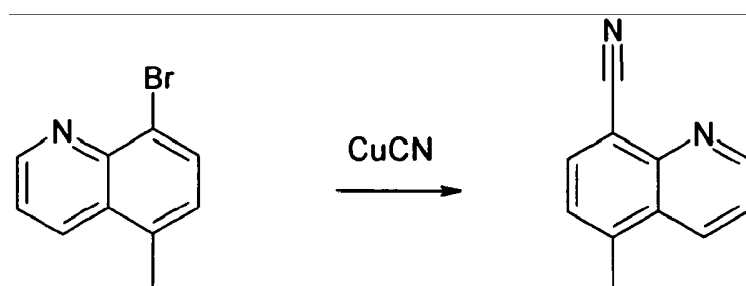
4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



Foram dissolvidos 17,3 g de 2-Cloro-4-metil-benzonitrilo em 50 mL de tetraclorometano e aquecidos a refluxo. Foi adicionada uma mistura de 24,3 g de N-bromossuccinimida e 7,48 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) em cinco porções ao longo de um período de uma hora. A mistura reaccional foi aquecida sob refluxo durante mais três horas. A mistura reaccional arrefecida foi então filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi lavado com 100 mL de solução saturada de NaHCO₃, seco sobre MgSO₄ e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em 200 mL de tetra-hidrofurano e arrefecido num banho de gelo até 0 °C. Foram adicionados 88,0 mL de fosfito de dietilo, seguido da adição de 117,0 mL de N,N-diisopropiletilamina. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante quatro horas. A mistura reaccional foi vertida para 400 mL de solução de NaHCO₃ a 50% e extraída com 400 mL de éter dietílico. A camada orgânica foi separada e lavada com 200 mL de solução de NaHCO₃ a 50% e 200 mL de água e em seguida seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado sobre sílica gel com o eluente n-heptano: acetato de etilo = 19:1 para obter 13,0 g de 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo como um sólido.

C₈H₅BrClN (230,49), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

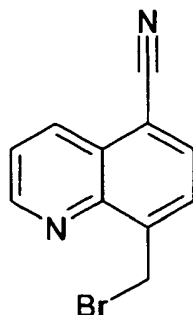
8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo



Foram dissolvidos 4,0 g de 8-bromo-5-metil-quinolina e 1,69 g de cianeto de cobre(I) em 16 mL de dimetilformamida e agitados a 200 °C durante trinta minutos sob irradiação de microondas. A mistura reaccional arrefecida foi vertida para 50 mL de HCL 2 N e extraída com 100 mL de acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com 50 mL de HCl 2 N e 30 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado sobre sílica gel com o eluente n-heptano acetato de etilo = 2:1 para obter 3,0 g de 8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C₁₁ H₈N₂ (168,20), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,20.

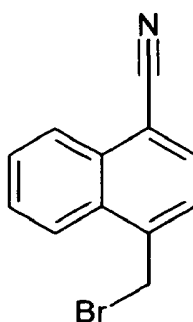
8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo



De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo a partir de 8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C₁₁H₇BrN₂ (247,10), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,24.

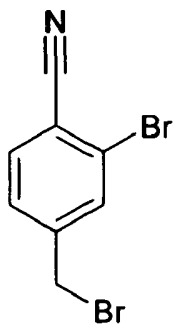
4-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo



De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 4-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo a partir de 1-ciano-4-metilnaftaleno comercialmente disponível.

C₁₂H₈BrN (246,11), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,38.

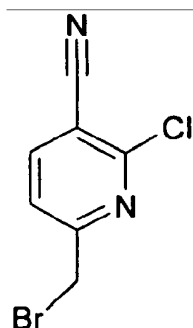
2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo



De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo a partir de 2-Bromo-4-metil-benzonitrilo comercialmente disponível.

C₈H₅Br₂ N (274,94), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,30.

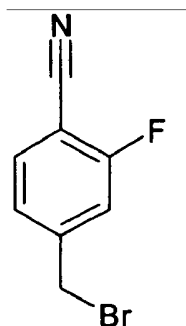
6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo



De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo a partir de 2-Cloro-6-metil-nicotinonitrilo comercialmente disponível.

C₇H₄BrClN₂ (231,48), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,48.

4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo

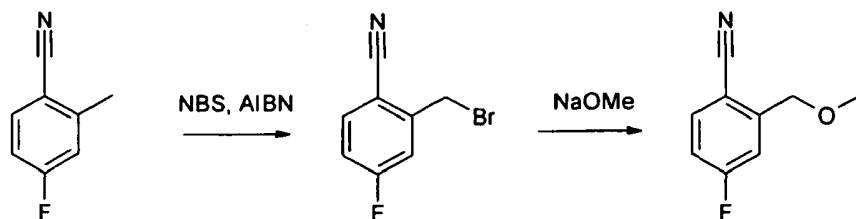


De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-Fluoro-4-metil-benzonitrilo comercialmente disponível.

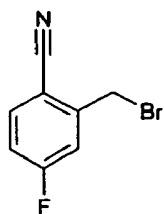
C₈H₅BrFN (214,04), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

Síntese das unidade estrutural de acordo com o processo G:

4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo



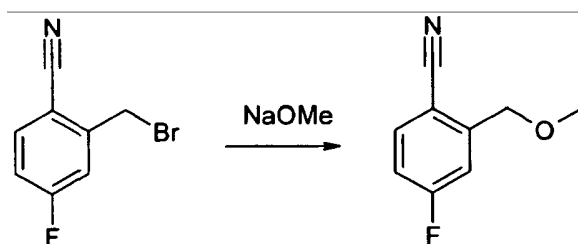
2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo



De acordo com o método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, foi obtido 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo a partir de 4-Fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponível.

C_8H_5BrFN (214,04), $R_f(n\text{-heptano: acetato de etilo} = 4:1) = 0,25$.

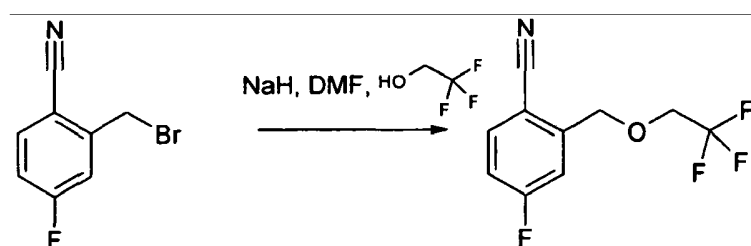
4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo



Foi dissolvido 1,0 g de 2-bromometil-4-fluoro-benzonitrilo numa mistura de 10 mL de metanol e 10 mL de tetra-hidrofurano. Foram adicionados 500 mg de metilato de sódio e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi vertida sobre 30 mL de água e extraída cinco vezes com uma porção de 25 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, o solvente removido *in vacuo* e o resíduo resultante purificado sobre sílica gel com o eluente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obter 526 mg de 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo como um óleo.

C₉H₈FN₂O (165,17), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 9:1) = 0,25.

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo

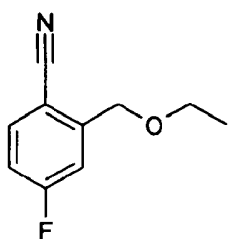


Foram dissolvidos 336 µL de 2,2,2-trifluoroetanol em 10 mL de dimetilformamida. Foram adicionados 243 mg de hidreto de sódio e a mistura agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, foi adicionado 1,0 g de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo numa porção e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. A mistura reaccional foi vertida sobre 50 mL de água e extraída cinco vezes com uma porção de 25 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, o solvente removido *in vacuo*

e o resíduo resultante purificado sobre sílica gel com o eluente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 4:1 para obter 750 mg de 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

C₁₀H₇F₄NO (233,17), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo

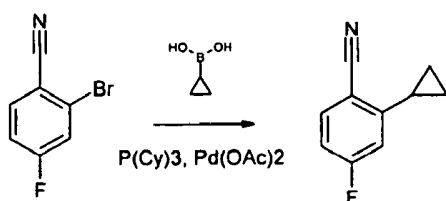


De acordo com o método descrito para 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo, foi obtido 2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo e etanol.

C₁₀H₁₀FNO (179,20).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo H:

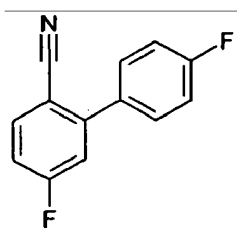
2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo



Foram colocados 500 mg de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo comercialmente disponível, 70 mg de triciclo-hexilfosfina, 2,04 g de mono-hidrato de fosfato de tripotássio e 278 mg de ácido ciclopropilborónico num recipiente reaccional e foram adicionados 11 mL de tolueno. A mistura foi desgaseificada com árgon, em seguida foram adicionados 561 mg de acetato de paládio(II) e a mistura reaccional agitada a 100 °C durante 1,5 horas. À mistura reaccional arrefecida foram adicionados 30 mL de água e a mistura foi extraída cinco vezes com porções de 30 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, o solvente removido *in vacuo* e o resíduo resultante purificado sobre sílica gel com o eluente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 5:1 para obter 310 mg de 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo como um sólido amarelo.

C₁₀H₈FN (161,18), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,48.

5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo

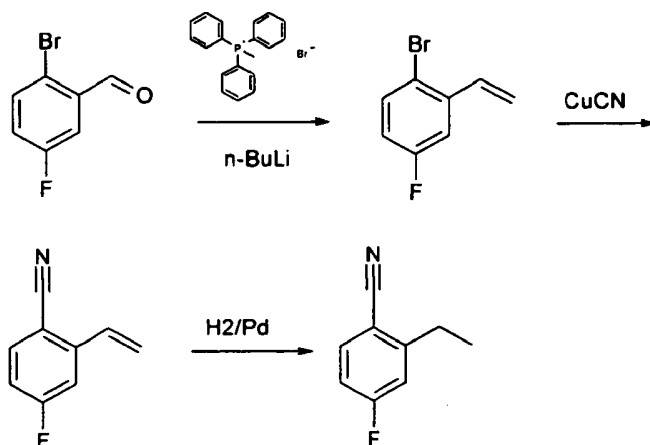


De acordo com o método descrito para 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo, foi obtido 5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo a partir de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo e ácido 4-fluorobenzeno-borónico.

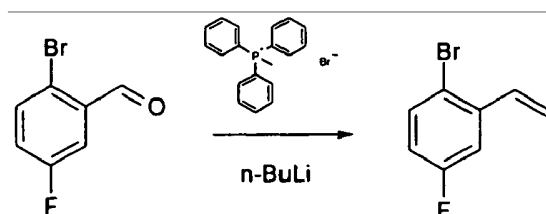
C₁₃H₇F₂ N (215,20).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo I:

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo



1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benzeno

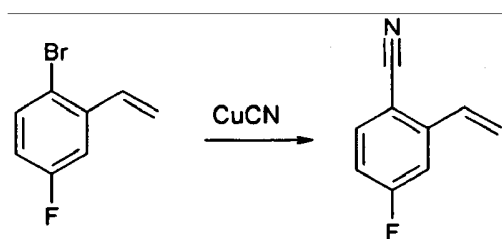


Foram suspensos 21,12 g de brometo de metiltrifenilfosfônio em 150 mL de tetra-hidrofurano e arrefecidos num banho de gelo. Foram adicionados 21,68 mL de n -butil-lítio (2,5 M em n -heptano), gota a gota e a mistura reaccional agitada a 0 °C durante trinta minutos. Em seguida, foram adicionados lentamente 10,0 g de 2-bromo-5-fluorobenzaldeído comercialmente disponível de modo que a temperatura de reacção não excedesse +5 °C. Após a conclusão da adição, o banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante uma

hora. A mistura reaccional foi diluída por adição de 300 mL de acetato de etilo e lavada três vezes com porções de 120 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , o solvente removido *in vacuo* e o resíduo resultante purificado sobre sílica gel com o eluente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obter 7,9 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benzeno como um óleo.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}$ (201,04), $R_f(\text{n-heptano: acetato de etilo} = 9:1) = 0,61$.

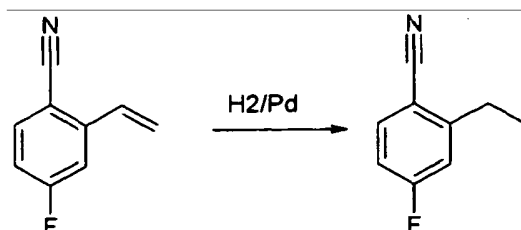
4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo



Foram dissolvidos 4,0 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benzeno e 1,87 g de cianeto de cobre(I) em 16 mL de dimetilformamida e aquecidos sob irradiação de microondas a 200 °C durante 25 minutos. A mistura reaccional arrefecida foi vertida para 200 mL de HCl 1 M e extraída cinco vezes com porções de 60 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de HCl 1 N, secas sobre MgSO_4 , em seguida o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo resultante purificado sobre sílica gel com o eluente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 6:1 para obter 1,77 g de 4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo como um sólido.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{FN}$ (147,15), $R_f(\text{n-heptano: acetato de etilo} = 4:1) = 0,33$.

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo

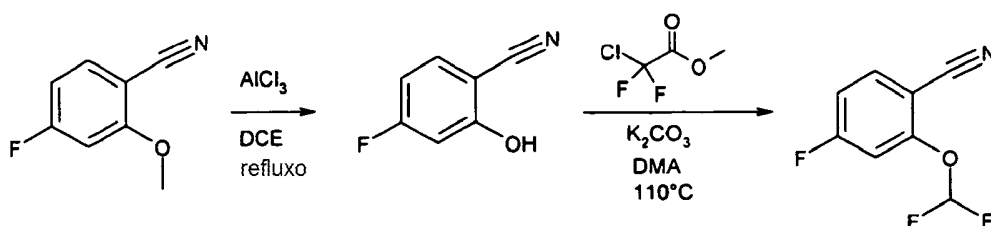


Foram dissolvidos 800 mg de 4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo em 5 mL de metanol. Foram adicionados 80 mg de paládio (10% sobre carvão) e a reacção foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante uma hora. O catalisador foi filtrado através de uma almofada de celite. O filtrado foi evaporado para obter 625 mg de 2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}$ (149,17), $R_f(\text{n-heptano: acetato de etilo} = 4:1) = 0,37$.

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo L:

2-Difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo



4-Fluoro-2-metoxi-benzonitrilo foi preparado de acordo com uma publicação anterior:⁵ A uma solução de 1 g de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo em 15 mL de dicloroetano foi adicionado

⁵ documento JP9143139

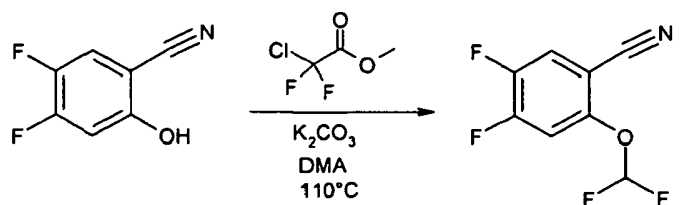
1,1 g de tricloreto de alumínio. A mistura resultante foi submetida a refluxo durante 1 dia, em seguida vertida lentamente para água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram lavados duas vezes com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. As camadas básicas combinadas foram lavadas duas vezes com acetato de etilo, acidificadas com solução aquosa concentrada de ácido clorídrico e extraídas três vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar 0,78 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo como um sólido branco.

C₇H₄FNO (137,11), MS(ESI): 138,17 (M+H⁺).

A uma solução de 4,6 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo em 15 mL de dimetilacetamida anidra foram adicionados 6,8 g de clorodifluoroacetato de metilo e 6,5 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando árgon através da mesma e aquecida até 110 °C durante 2 h, em seguida foram adicionados mais 6,5 g de clorodifluoroacetato de metilo e 6,5 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi aquecida até 110 °C durante mais uma hora, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etilo, lavado duas vezes com uma solução aquosa molar de hidróxido de sódio, com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 4,78 g de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo como um líquido amarelado.

C₈H₄F₃NO (187,12), MS(ESI): 188,0 (M+H⁺).

2-Difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo

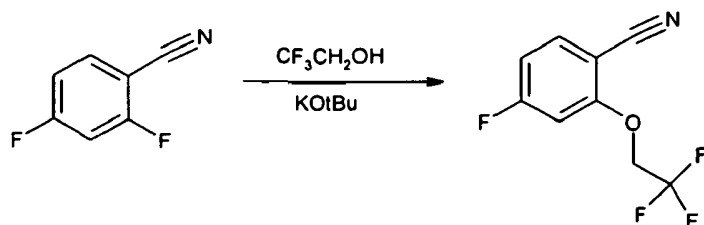


A uma solução de 1 g de 4,5-difluoro-2-hidroxi-benzonitrilo comercialmente disponível em 5 mL de dimetilacetamida anidra foram adicionados 1,3 g de clorodifluoroacetato de metilo e 1,28 g de carbonato de potássio. A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando árgon através da mesma e aquecida a 110 °C durante 1,5 h, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etilo, lavado duas vezes com uma solução aquosa molar de hidróxido de sódio, com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 0,42 g de 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo como um líquido amarelado.

C₈H₃F₄NO (205,11), MS(EI): 205 (M⁺).

Síntese da unidade estrutural de acordo com o processo M:

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



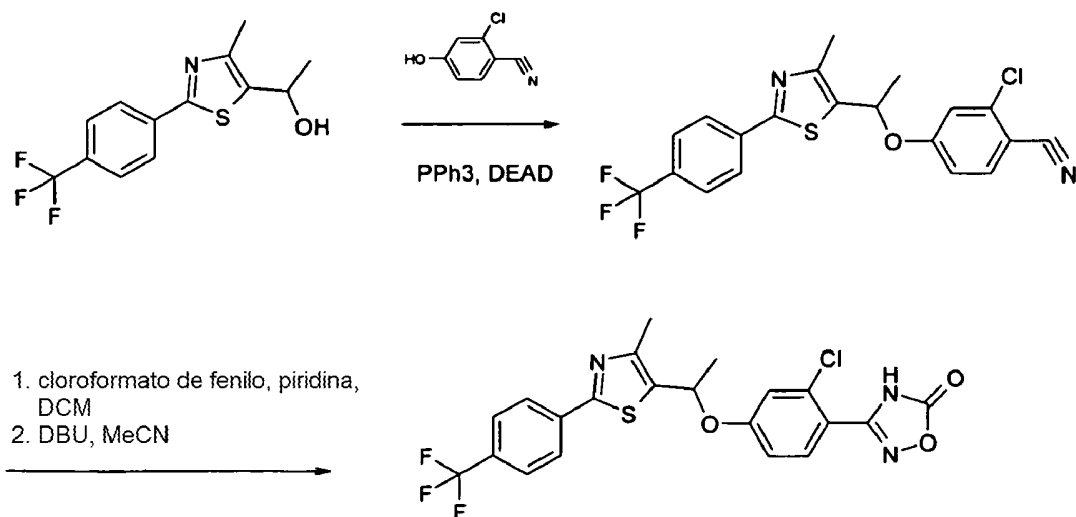
A uma solução de 359 mg de trifluoroetanol em 3 mL de tetra-hidrofurano anidro a 5 °C foram lentamente adicionados 3,6 mL de uma solução molar de terc-butóxido de potássio em terc-butanol. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos a 5 °C e lentamente adicionada a uma solução de 500 mg de 2,4-difluoro-benzonitrilo em 3 mL de tetra-hidrofurano anidro a 5 °C. A mistura resultante foi agitada durante 1 h a 5 °C, em seguida vertida para água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 90/acetato de etilo 10) para dar 640 mg de 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo como um sólido branco.

C₉H₅F₄NO (219,14), MS(ESI): 220 (M+H⁺).

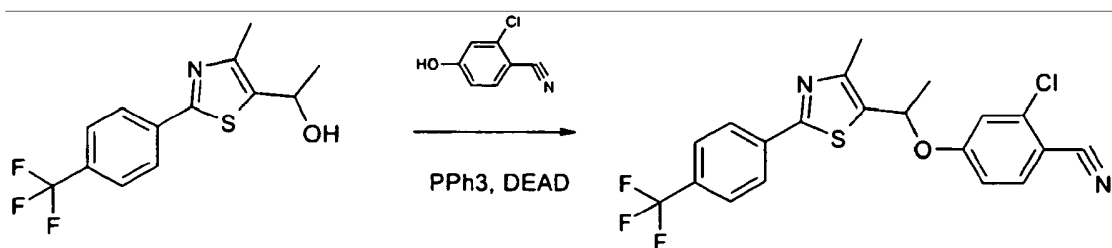
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo A:

Exemplo 1

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



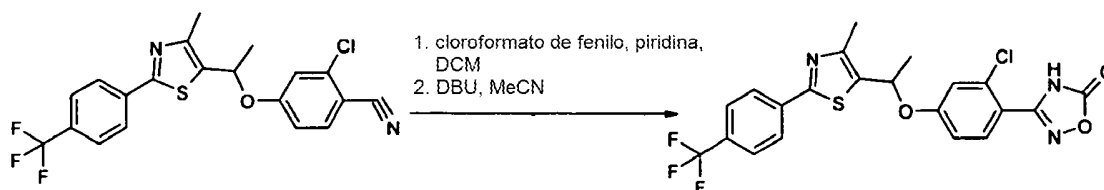
2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo



Foram dissolvidos 2,0 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 1,18 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo em 50 mL de tetra-hidrofurano. A -20 °C foram adicionados 2,74 g de trifenilfosfina e 1,82 g de azodicarboxilato de dietilo. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente

durante quatro horas. Em seguida, a mistura reaccional foi vertida sobre 100 mL de solução saturada de NH₄Cl gelada e extraída cinco vezes com porções de 80 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secas sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo resultante purificado por cromatografia sobre sílica gel com o eluente n-heptano: acetato de etilo = 4: 1 para obter 2,1 g de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo como um sólido amarelo pálido. C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₂ (422,86), MS(ESI): 422,9 (M+H⁺).

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Foram dissolvidos 2,1 g de 2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo numa mistura de 20 mL de tetra-hidrofurano e 20 mL de metanol. Foram adicionados 3,29 g de cloridrato de hidroxilamina seguida da adição de 5,74 mL de trietilamina. A mistura reaccional foi agitada a 60 °C de um dia para o outro. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo resultante vertido para água e extraída cinco vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de

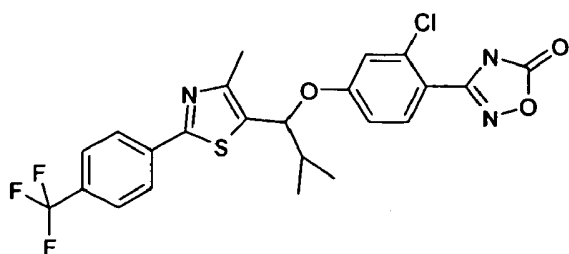
diclorometano. Foram adicionados 0,50 mL de piridina e 0,77 mL de cloroformato de fenilo e a mistura agitada à temperatura ambiente durante quinze minutos. A mistura foi diluída pela adição de 25 mL de acetonitrilo e foram adicionados 3,54 mL de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o material em bruto resultante foi purificado por RP-HPLC para obter 0,50 g de 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente n-heptano: propanol = 5+1, Tr = 5,4 min e 7,4 min.

C₂₁H₁₅ClF₃N₃O₃S (481,88), MS(ESI): 482,1.

Exemplo 2

3-(2-Cloro-4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-cloro-4-{2-metil-1-[4-

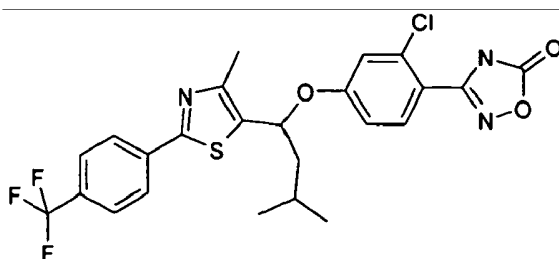
metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente n-heptano: propanol = 5+1., Tr = 6,3 min e 11,3 min.

C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₃S (509,94), MS(ESI): 510,1 (M+H⁺).

Exemplo 3

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



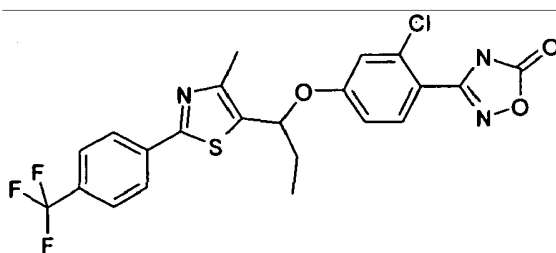
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente n-heptano: propanol = 5+2., Tr = 3,5 min e 5,4 min.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₃S (523,97), MS(ESI): 524,2 (M+H⁺).

Exemplo 4

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



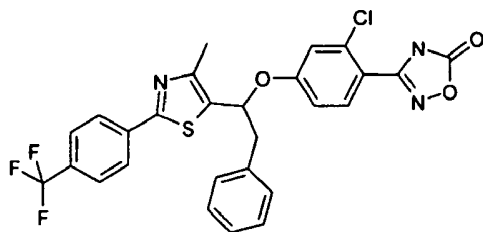
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente n-heptano: propanol = 5+2, Tr = 6,0 min e 9,7 min.

C₂₂H₁₇ClF₃N₃O₃S (495,91), MS(ESI): 496,1 (M+H⁺).

Exemplo 5

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



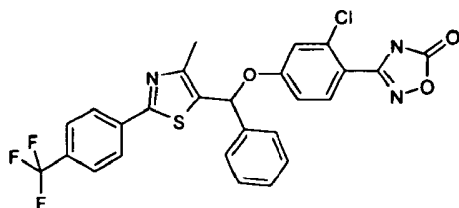
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente etanol:metanol = 1+1 + 0,1% ácido trifluoroacético, Tr = 4,5 min e 7,3 min.

C₂₇H₁₉ClF₃N₃O₃S (557,98), MS(ESI): 558,1 (M+H⁺).

Exemplo 6

3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

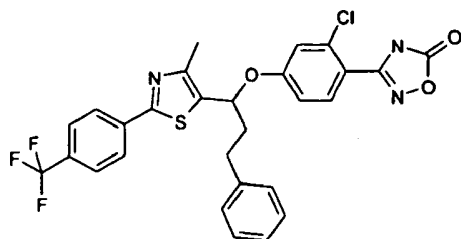


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₆H₁₇ClF₃N₃O₃S (543,96), MS(ESI): 544,1 (M+H⁺).

Exemplo 7

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

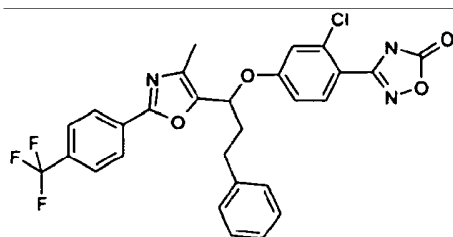


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₃S (572,01), MS(ESI): 572,4 (M+H⁺).

Exemplo 8

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-{1,2,4}oxadiazol-5-ona

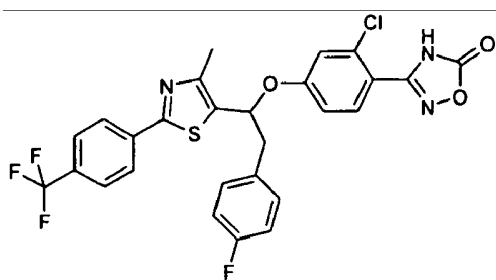


De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. O racemato pode ser separado nos seus enantiômeros pelo método descrito acima.

C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₄ (555,95), MS(ESI): 556,2 (M+H⁺).

Exemplo 9

3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



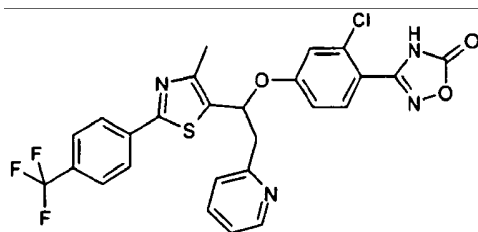
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) com o eluente n-heptano:iso-propanol = 2:1, Tr = 5,75 min e 14,84 min.

C₂₇H₁₈ClF₄N₃O₃S (575,97), MS(ESI): 576,2 (M+H⁺).

Exemplo 10

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol e 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

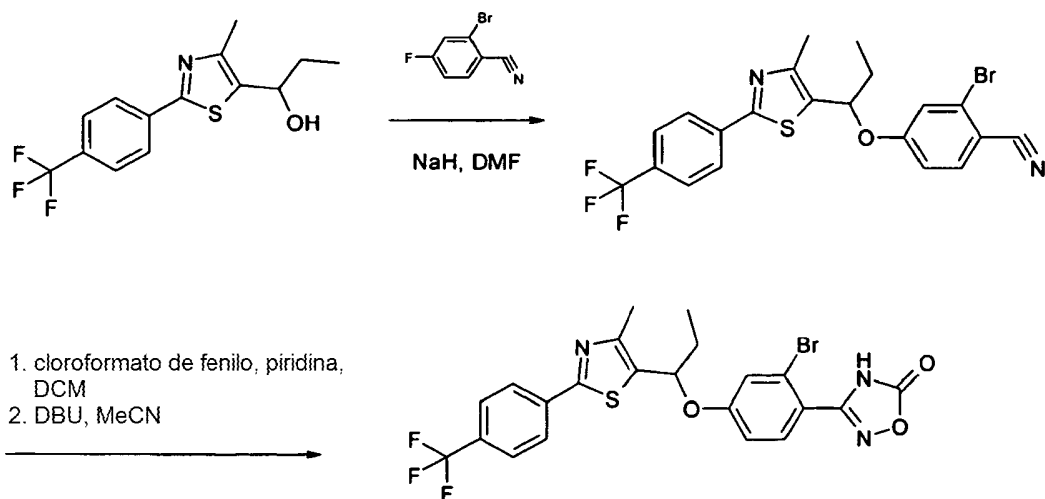
O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) com o eluente n-heptano:iso-propanol = 2:1, Tr = 6,87 min e 12,04 min.

C₂₆H₁₈ClF₃N₄O₃S (558,97), MS(ESI): 559,2 (M+H⁺), R_f (acetato de etilo) = 0,18.

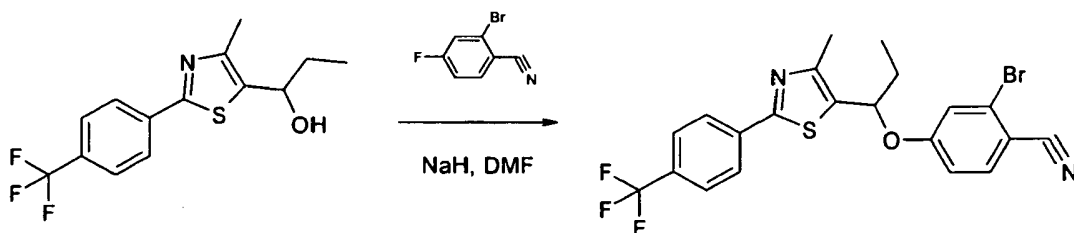
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo B:

Exemplo 11

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo

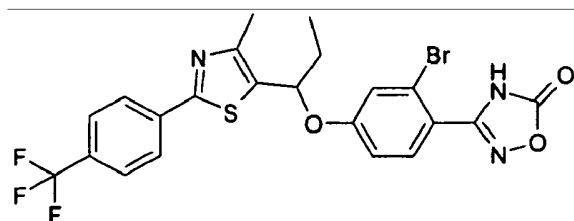


Foram dissolvidos 500 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol em 5 mL de dimetilformamida. Foram adicionados 108 mg de hidreto de sódio e a mistura agitada à temperatura ambiente. Após trinta minutos foi adicionado 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo comercialmente disponível e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante uma

hora. Em seguida, foram adicionados 5 mL de água e a mistura extraída três vezes com porções de 30 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para obter 375 mg de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo como um óleo.

C₂₁H₁₆BrF₃N₂O₅ (481,34), MS(ESI): 481,0 (M+H⁺).

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



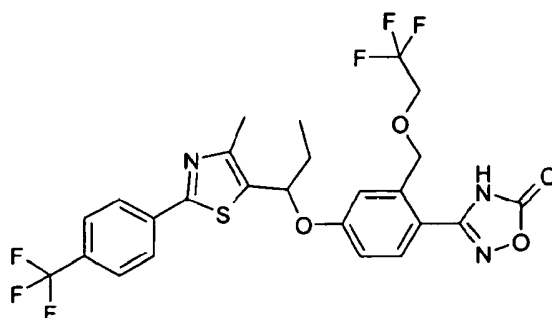
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₂H₁₇BrF₃N₃O₃S (540,36), MS(ESI): 540,0 (M+H⁺).

Exemplo 12

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-
propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-
[1,2,4]oxadiazol-5-ona



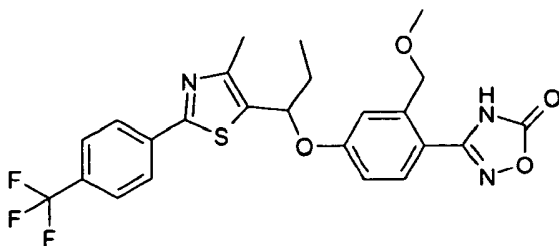
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiômeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₂₁F₆N₃O₄S (573,52), MS(ESI): 574,1 (M+H⁺).

Exemplo 13

3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



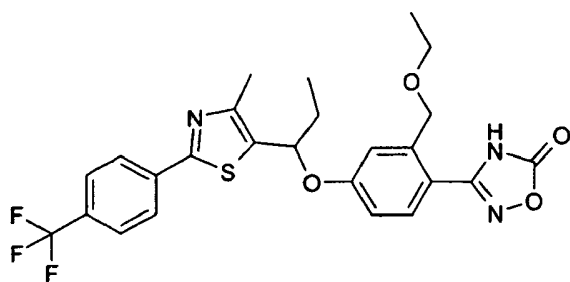
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S (505,52), MS(ESI): 506,1 (M+H⁺).

Exemplo 14

3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



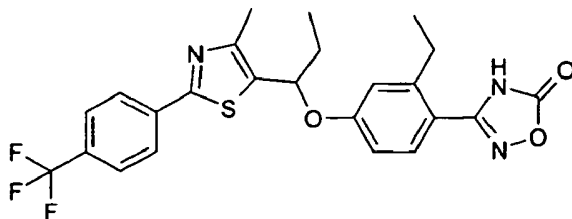
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₂₄F₃N₃O₄S (519,55), MS(ESI): 520,1 (M+H⁺).

Exemplo 15

3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



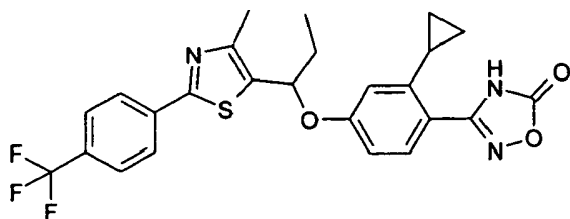
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S (489,52), MS(ESI): 490,1 (M+H⁺).

Exemplo 16

3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



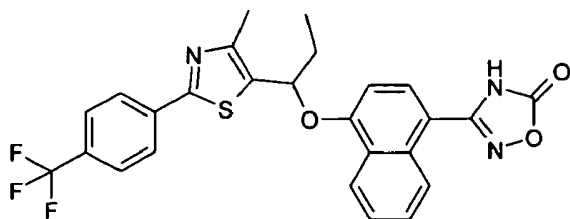
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₂₂F₃N₃O₃S (501,53), MS(ESI): 502,1 (M+H⁺).

Exemplo 17

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



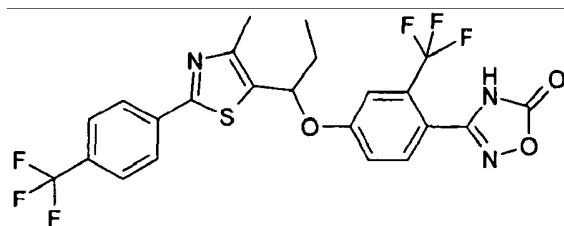
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 1-Ciano-4-fluoronaftaleno comercialmente disponível.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₆H₂₀F₃N₃O₃S (511,53), MS(ESI): 512,2 (M+H⁺).

Exemplo 18

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



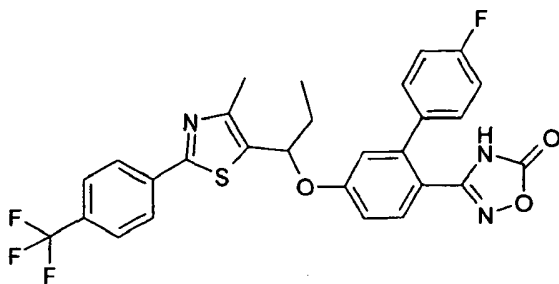
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo comercialmente disponível.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₃H₁₇F₆N₃O₃S (529,46), MS(ESI): 530,1 (M+H⁺).

Exemplo 19

3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



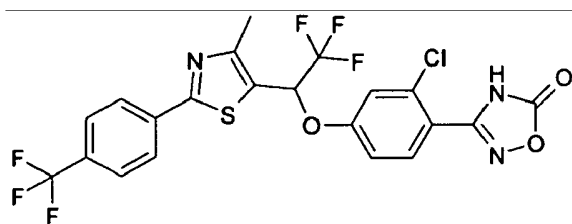
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₈H₂₁F₄N₃O₃S (555,56), MS(ESI): 556,1 (M+H⁺).

Exemplo 20

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



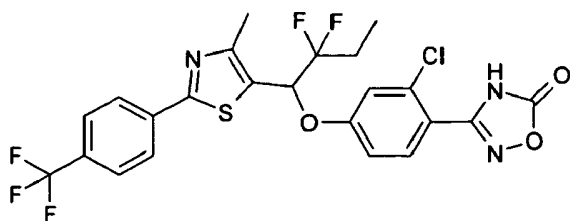
De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₁H₁₂ClF₆N₃O₃S (535,86), MS(ESI): 536,1 (M+H⁺).

Exemplo 21

3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol e 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

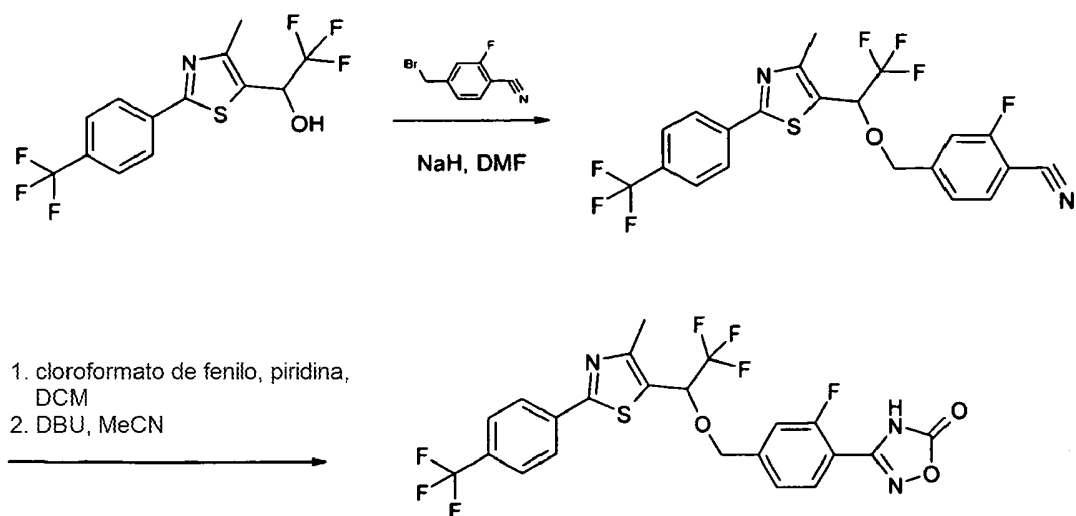
O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₃H₁₇ClF₅N₃O₃S (545,92), MS(ESI): 546,1 (M+H⁺).

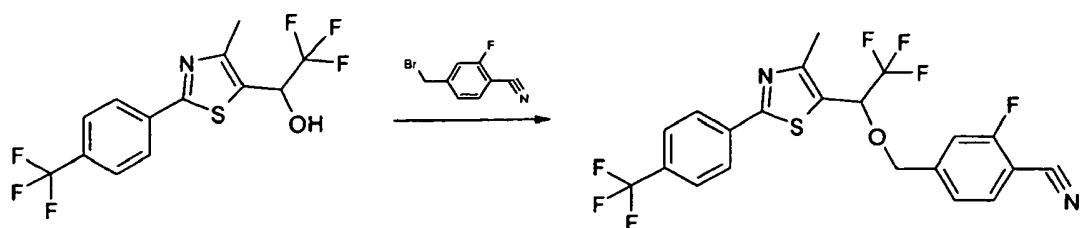
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo C:

Exemplo 22

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

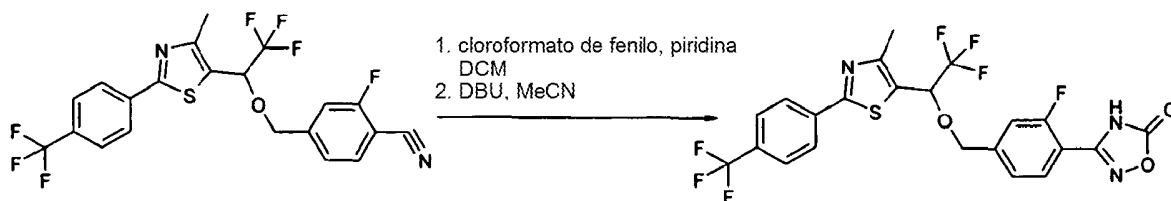


Foram dissolvidos 1,30 g de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 815 mg de 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo em 40 mL de dimetilformamida. Foram adicionados 192 mg de hidreto de sódio e a mistura agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Em seguida, foram

adicionados 15 mL de água e a mistura extraída três vezes com porções de 50 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para obter 840 mg de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como um óleo.

C₂₁H₁₃F₇N₂O₂ (474,40), MS(ESI): 475,1(M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,57.

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

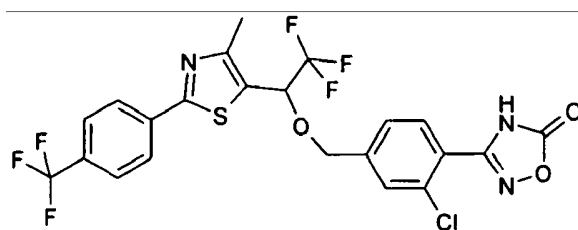
O racemato foi separado nos seus enantiômeros por cromatografia sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) com o

eluente n-heptano: iso-propanol: etanol = 8:1:1, Tr = 8,13 min e 11,09 min.

C₂₂H₁₄F₇N₃O₃S (533,43), MS(ESI): 534,1 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,14.

Exemplo 23

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



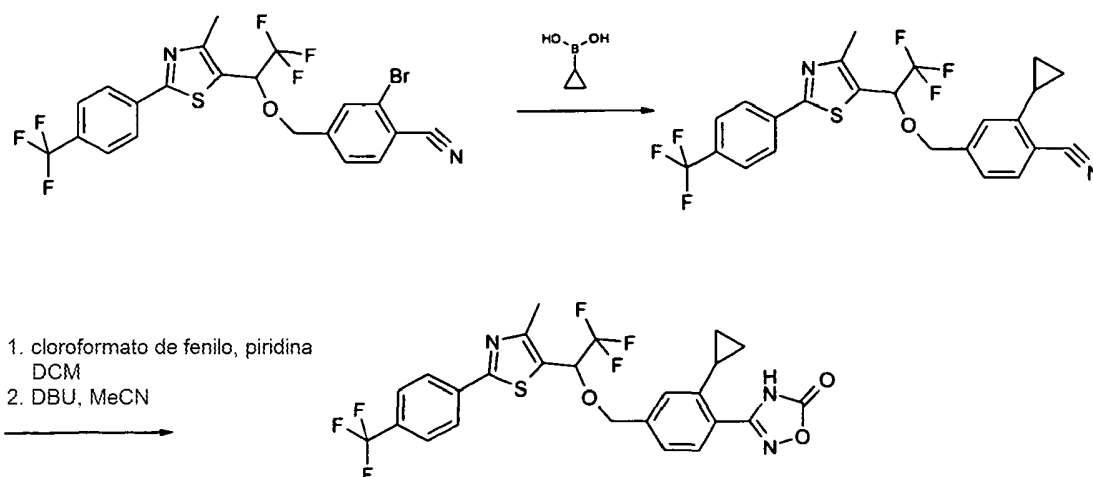
De acordo com o método descrito para 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

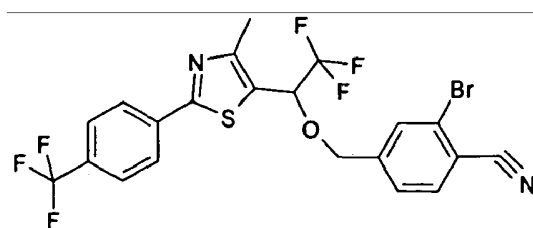
C₂₂H₁₄ClF₆N₃O₃S (549,88), MS(ESI): 550,0 (M+H⁺).

Exemplo 24

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

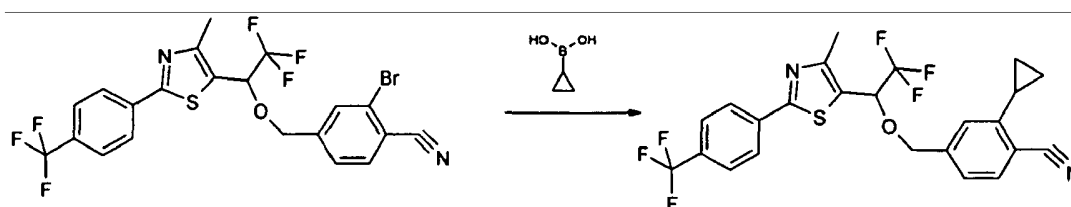


De acordo com o método descrito para 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, foi obtido 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-

trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo.

C₂₁H₁₃BrF₆N₂O₅ (535,3), MS(ESI): 335,0 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,10.

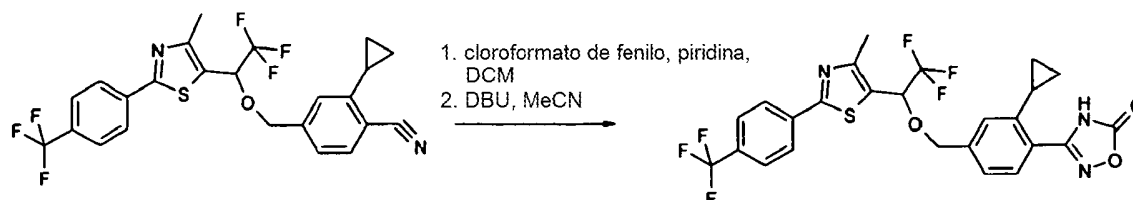
2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo



Foram dissolvidos 147 mg de 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, 15 mg de Triciclo-hexilfosfina, 71 mg de Ácido ciclopropilborónico e 224 mg de Mono-hidrato de fosfato de tripotássio numa mistura de 2 mL de tolueno e 0,2 mL de água. A mistura reaccional foi desgaseificada e foram adicionados 62 mg de acetato de paládio(II) e a mistura reaccional aquecida sob irradiação de microondas a 100 °C durante 2,5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi diluída por adição de 50 mL de acetato de etilo e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa para obter 97 mg de 2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como um óleo.

C₂₄H₁₈F₆N₂O₅ (496,48), MS(ESI): 497,2 (M+H⁺), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,16.

3-(2-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



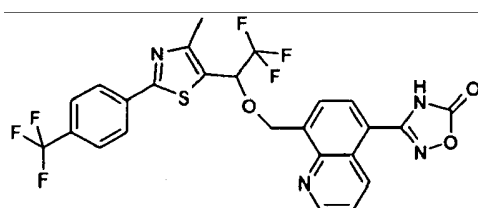
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₁₉F₆N₃O₃S (555,50), MS(ESI): 556,1 (M+H⁺).

Exemplo 25

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



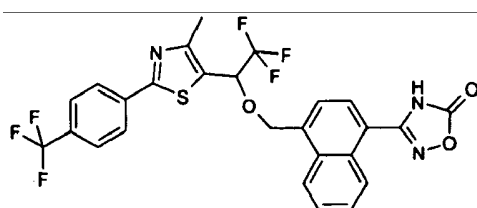
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₁₆F₆N₄O₃S (566,49), MS(ESI): 567,1 (M+H⁺).

Exemplo 26

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



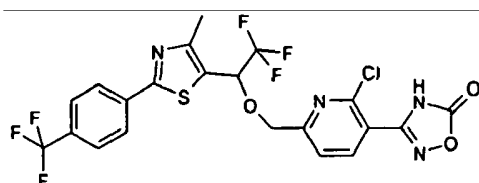
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 5-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₆H₁₇F₆N₃O₃S (565,50), MS(ESI): 566,0 (M+H⁺).

Exemplo 27

3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



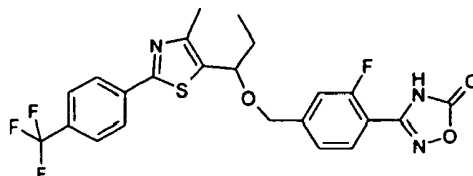
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₁H₁₃ClF₆N₄O₃S (550,87), MS(ESI): 551,3 (M+H⁺).

Exemplo 28

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



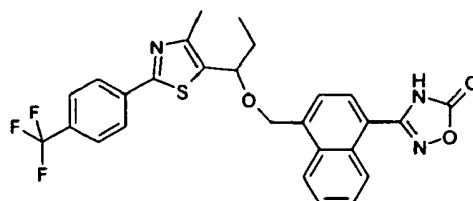
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₃H₁₉F₄N₃O₃S (493,48), MS(ESI): 494,2 (M+H⁺).

Exemplo 29

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-
propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



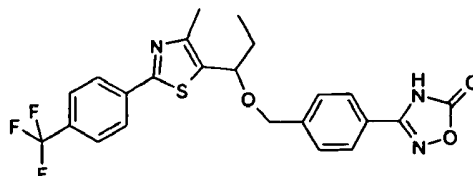
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 5-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo.

O racemato pode ser separado nos seus enantiômeros pelo método descrito acima.

C₂₇H₂₂F₃N₃O₃S (525,55), MS(ESI): 526,1 (M+H⁺).

Exemplo 30

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-
propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



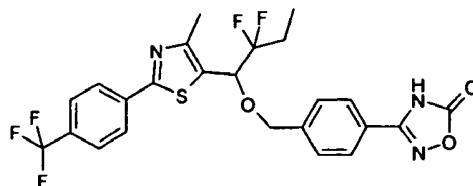
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponível.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₃H₂₀F₃N₃O₃S (475,49), MS(ESI): 476,1,1 (M+H⁺).

Exemplo 31

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



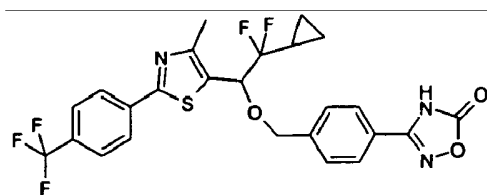
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol e 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponível.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₄H₂₀F₅N₃O₃S (525,50), MS(ESI): 526,0 (M+H⁺).

Exemplo 32

3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



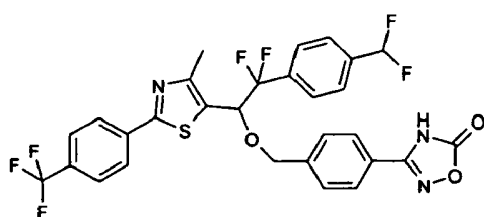
De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponível.

O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₂₀F₅N₃O₃S (537,51), MS(ESI): 538,0 (M+H⁺).

Exemplo 33

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol e 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponível.

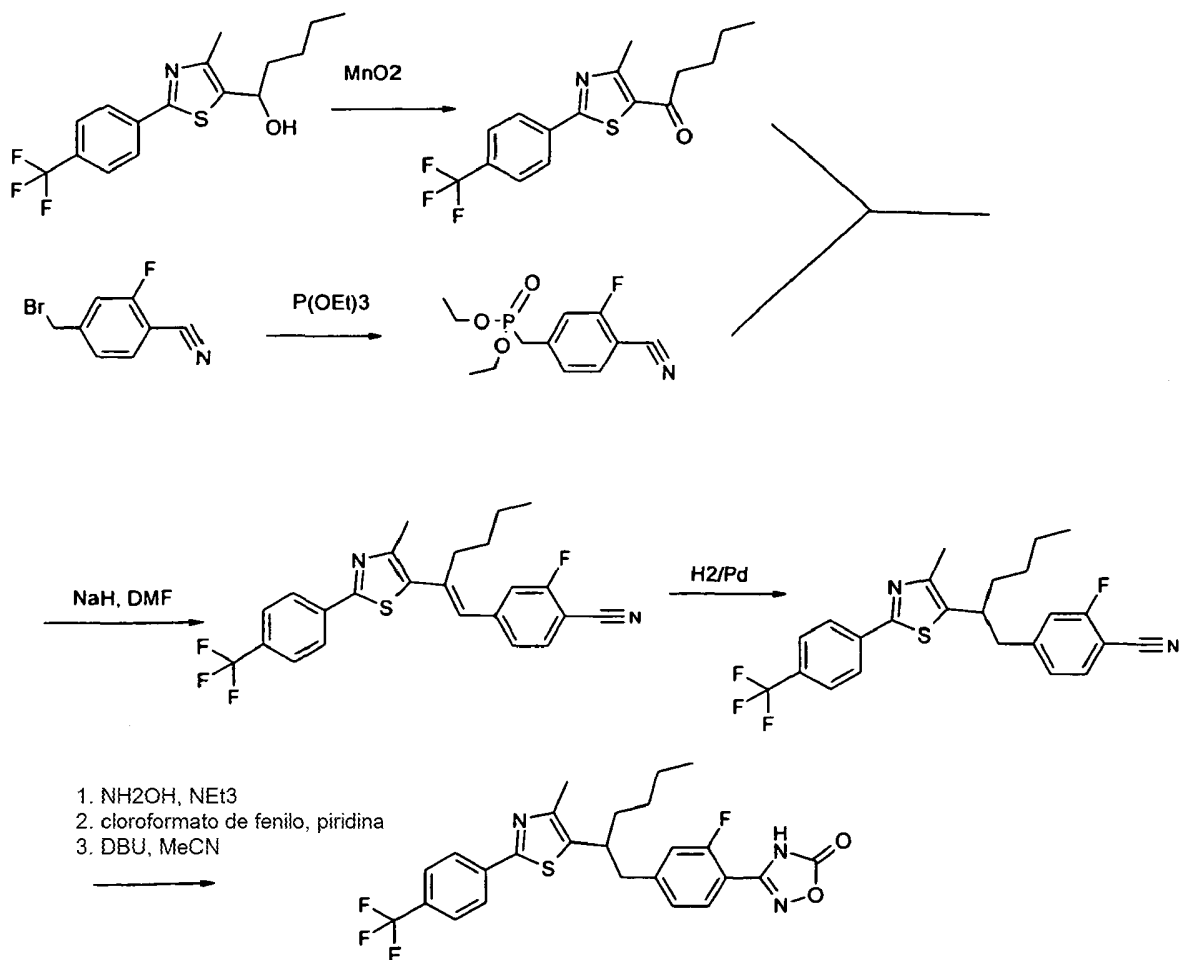
O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₉H₂₀F₇N₃O₃S (623,55), MS(ESI): 624,4 (M+H⁺).

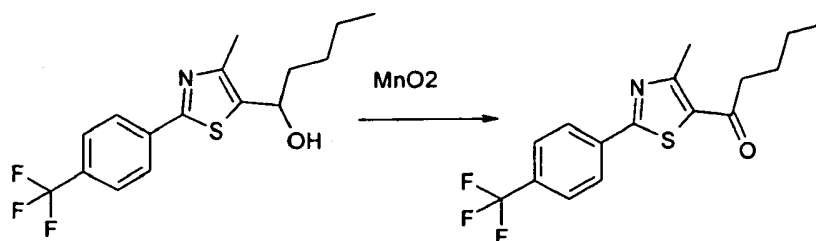
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo K:

Exemplo 34

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



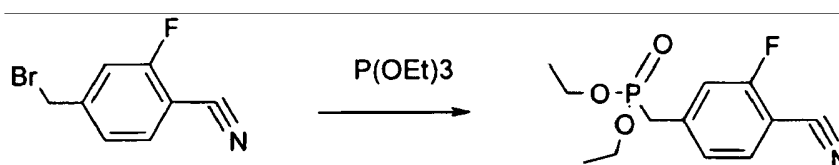
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona



Foram dissolvidos 1,50 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol em 30 mL de diclorometano. Foram adicionados 5,46 g de óxido de manganês(IV) (ativado sobre carvão) e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi evaporado *in vacuo* para obter 1,2 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona como um óleo.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NOS}$ (327,37), MS(ESI): 328,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Éster dietílico do ácido (4-ciano-3-fluoro-benzil)-fosfónico

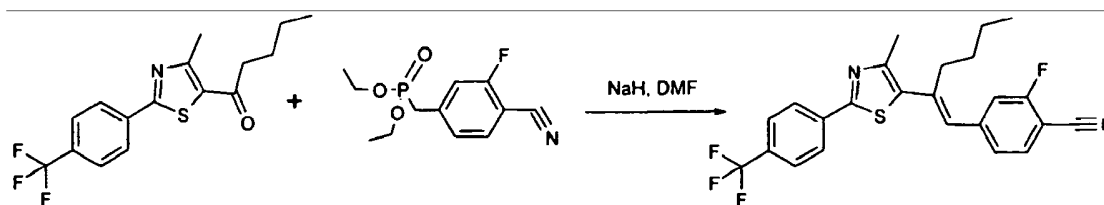


Foram dissolvidos 2,2 g de 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo em 2,0 mL de fosfito de trietilo e agitados a 150 °C durante quatro horas. Em seguida, o fosfito de trietilo

foi removido *in vacuo* para obter 2,5 g de éster dietílico do ácido (4-ciano-3-fluoro-benzil)-fosfónico como um óleo.

C₁₂H₁₅FN₃O₃P (271,23), MS(ESI): 272,1 (M+H⁺).

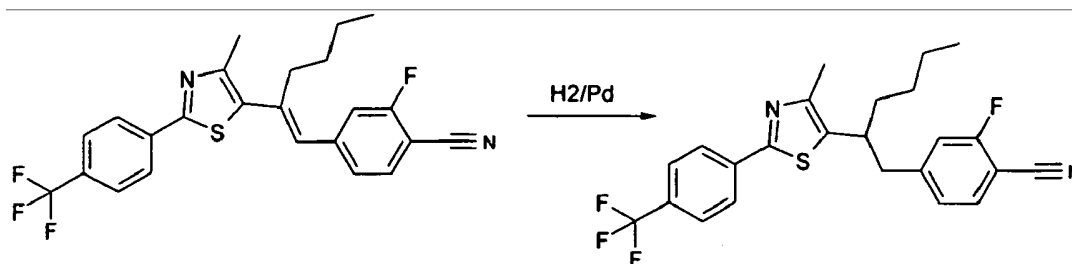
2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo



Foi dissolvido 1,0 g de éster dietílico do ácido (4-ciano-3-fluoro-benzil)-fosfónico em 50 mL de tetra-hidrofurano e arrefecido num banho de gelo. A 0 °C foram adicionados 103 mg de hidreto de sódio e a mistura agitada durante quinze minutos. Em seguida, foram adicionados gota a gota 1,2 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona, dissolvidos em 20 mL de tetra-hidrofurano,. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, foram adicionados 1,0 g de éster dietílico do ácido (4-Ciano-3-fluoro-benzil)-fosfónico e 103 mg de hidreto de sódio e a mistura reaccional agitada durante mais uma hora. Em seguida, foram adicionados 20 mL de água e a mistura extraída cinco vezes com porções de 25 mL de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, em seguida o solvente foi removido *in vacuo* para obter 1,6 g de 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo como um óleo amarelo.

C₂₄H₂₀F₄N₂S (444,50), MS(ESI): 445,1 (M+H⁺), R_f(n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,65.

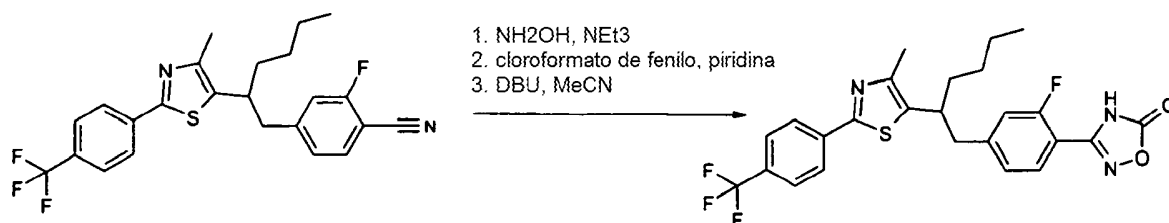
2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo



Foram dissolvidos 1,6 g de 2-fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo numa mistura de 10 mL de metanol e 10 mL de acetato de etilo. Foram adicionados 300 mg de paládio (5% sobre carvão) e a mistura agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio. Após três horas o catalisador foi filtrado através de uma almofada de celite e o filtrado evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para obter 1,2 g de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo como um liofilizado.

C₂₄H₂₂F₄N₂S (446,51), MS(ESI): 447,2 (M+H⁺).

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo.

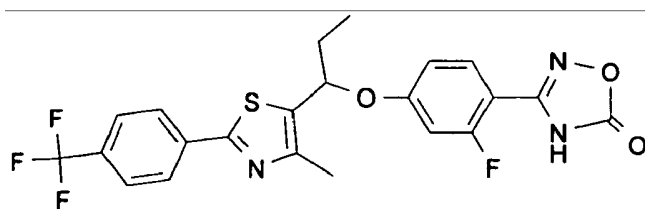
O racemato pode ser separado nos seus enantiómeros pelo método descrito acima.

C₂₅H₂₃F₄N₃O₂S (505,54), MS(ESI): 506,1 (M+H⁺).

Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo A:

Exemplo 35

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

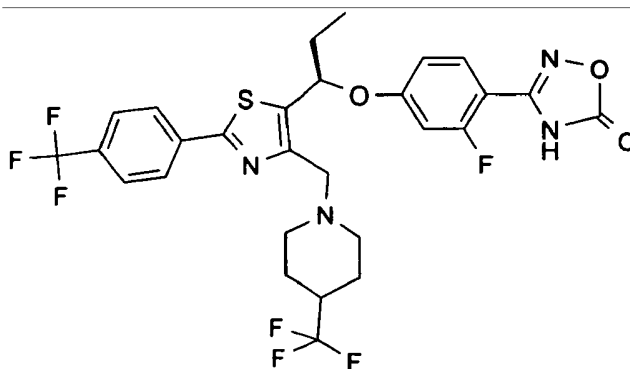
C₂₂H₁₇F₄N₃O₃S (479,46), MS(ESI): 480,0 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiômeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 350×50 mm, 20 μm) com 25% de metanol/75% de dióxido de carbono como eluente (120 bar, caudal: 230 mL/min, UV 230 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiômero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 20 μm) com

10% de metanol/90% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 230 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 6,81 min.

Exemplo 36

(+)-3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



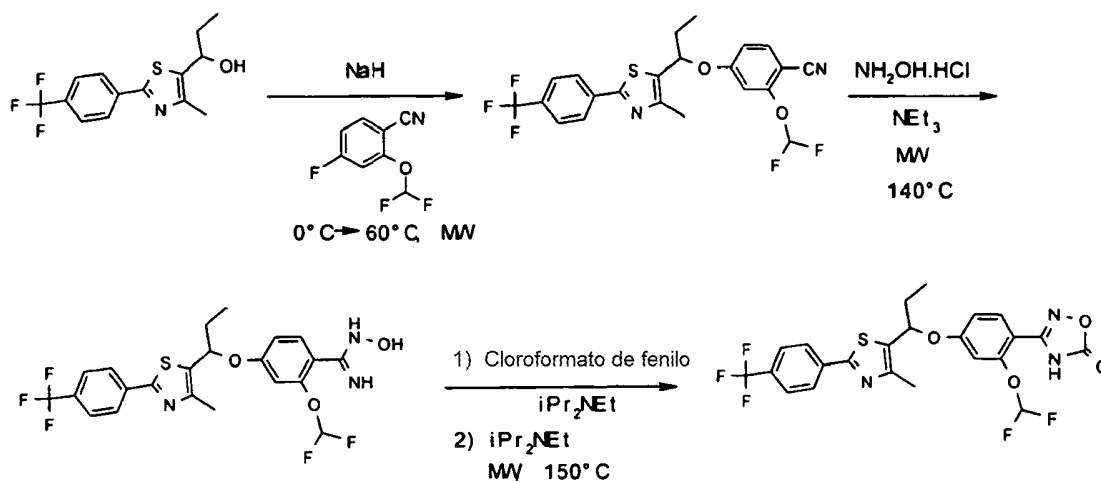
De acordo com o método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, foi obtida (+)-3-(2-fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

C₂₈H₂₅F₇N₄O₃S (630,59), MS(ESI): 631,2 (M+H⁺).

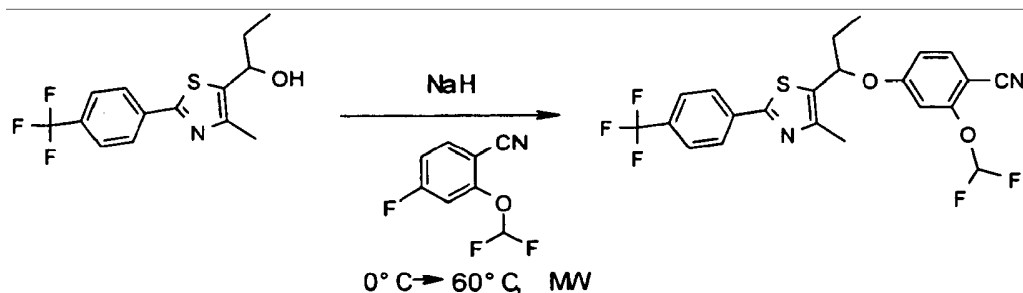
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo B:

Exemplo 37

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo

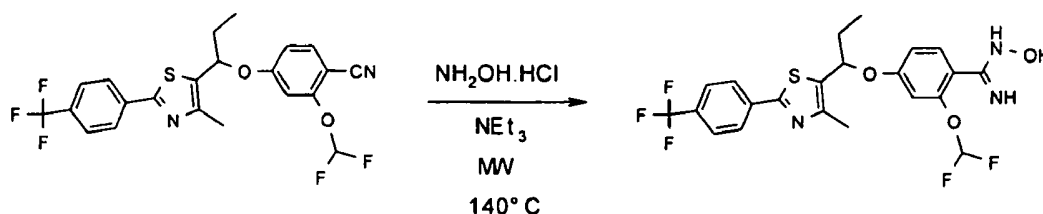


A uma solução de 1,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol em 4,7 mL de dimetilformamida a

5 °C foi adicionado 250 mg de uma suspensão de hidreto de sódio a 55% em óleo mineral. A reacção volume foi completada com dimetilformamida até cerca de 8,5 mL. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos a 5 °C. Foram lentamente adicionados 4,3 mL da mistura resultante a uma solução de 450 mg de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo em 2 mL de dimetilformamida a 5 °C. A mistura resultante foi agitada a 5 °C permitindo que a temperatura aquecesse até à temperatura ambiente. Foi então aquecida num tubo selado a 60 °C sob irradiação de microondas durante 15 minutos. Depois de a deixar arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 490 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

C₂₂H₁₇F₅N₂O₂S (468,45), MS(ESI): (M+H⁺) 469,0 (M+H⁺).

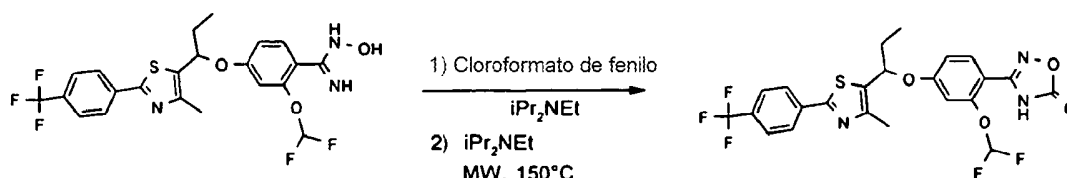
2-Difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina



A uma solução de 485 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo em 10 mL de metanol foram adicionados 4,166 mL de trietilamina seguida de 316 mg de cloridrato de hidroxilamina. A mistura resultante foi aquecida num tubo selado a 140°C sob irradiação de microondas durante 30 minutos. Depois de a deixar arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 60/acetato de etilo 40) para dar 320 mg de 2-difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (501,48), MS(ESI): 502,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



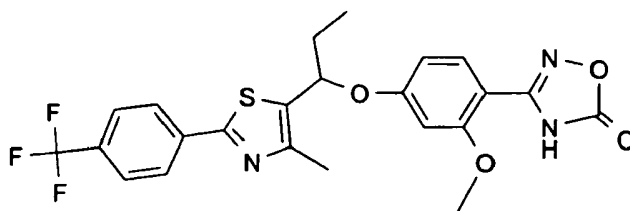
A uma solução de 315 mg de 2-difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina em 6,5 mL de tetra-hidrofurano a 0 °C foram adicionados 1,5 mL de N,N-diisopropiletilamina seguida de 0,08 mL de cloroformato de fenilo. A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos a 0 °C, em seguida vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 6,5 mL de tetra-hidrofurano e 0,3 mL de N,N-diisopropiletilamina. A solução resultante foi aquecida num tubo selado a 150 °C sob irradiação de microondas durante 15 minutos. Depois de a deixar arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura foi vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (éter diisopropílico 100, seguido de um gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/metanol 10) para dar 31 mg de 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₃H₁₈F₅N₃O₄S (527,47), MS(ESI): 528,0 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 350×50 mm, 20 µm) com 25% de metanol/75% de dióxido de carbono como eluente (108 bar, caudal: 200 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 20% de metanol/80% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 220 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 3,20 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 6,30 min.

Exemplo 38

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

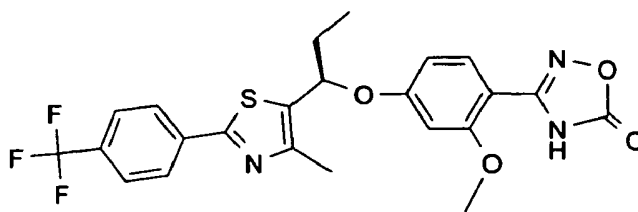


De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C₂₃H₂₀F₃N₃O₄S (491,49), MS(ESI): 492 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por HPLC sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, coluna 210×20 mm, 5 µm) com 30% de etanol/70% de heptano como eluente (caudal: 25 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por HPLC analítica em fase quiral (Chiralcel OJ-H, coluna 250×4,6mm, 5 µm) com 30% de etanol/70% de heptano como eluente (caudal: 1 mL/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 8,06 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 11,66 min.

(+)-3-(2-Metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida (+)-3-(2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

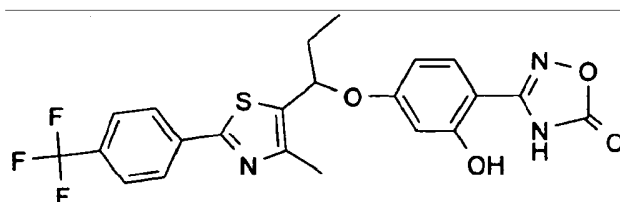
C₂₃H₂₀F₃N₃O₄S (491,49), MS(ESI): 492,1 (M+H⁺).

O excesso enantiomérico deste enantiómero dextrógiro foi determinado por HPLC analítica em fase quiral (Chiralcel OJ-H,

coluna 250x4,6mm, 5 µm) com 30% de etanol/70% de heptano como eluente (caudal: 1 mL/min, UV 254 nm) por comparação com a mistura racêmica: ee 96%, Tr = 10,43 min.

Exemplo 39

3-(2-Hidroxí-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

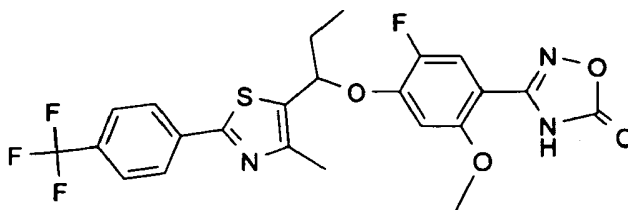


A uma solução, mantida sob agitação, de 136 mg de 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona em 5 mL de diclorometano a -70 °C foram adicionados 0,6 mL de uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano. Após 1 h a -60 °C, a mistura reaccional foi vertida para metanol e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, em seguida extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol desde 100/0 a 90/10) para dar 22 mg de 3-(2-hidroxí-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₂H₁₈F₃N₃O₄S (477,47), MS(ESI): 478 (M+H⁺).

Exemplo 40

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

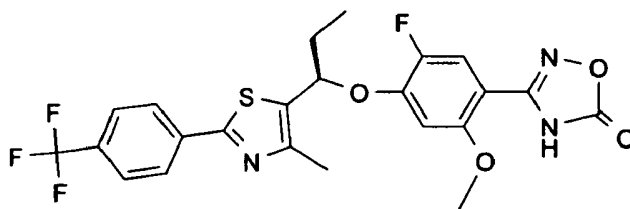


De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo comercialmente disponível.

C₂₃H₁₉F₄N₃O₄S (509,48), MS(ESI): 509,9 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak OJ, coluna 250×21 mm, 5 µm) com 15% de metanol/85% de dióxido de carbono como eluente (caudal: 90 mL/min, UV 210nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak OJ, coluna 250×4,6 mm, 10 µm) com 10% de metanol/90% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 210 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 8,67 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 11,42 min.

(+)-3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



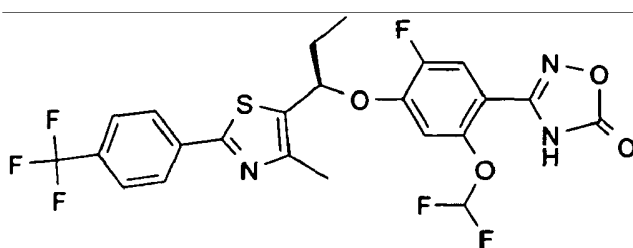
De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida (+)-3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C₂₃H₁₉F₄N₃O₄S (509,48), MS(ESI): 510,0 (M+H⁺).

O excesso enantiomérico deste enantiómero dextrógiro foi determinado por HPLC analítica em fase quiral (Chiralcel OJ-H, coluna 250×4,6mm, 5 μm) com 30% de etanol/70% de heptano como eluente (caudal: 1 mL/min, UV 254 nm) por comparação com a mistura racémica: ee 96%, Tr = 8,63 min.

Exemplo 41

(+)-3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

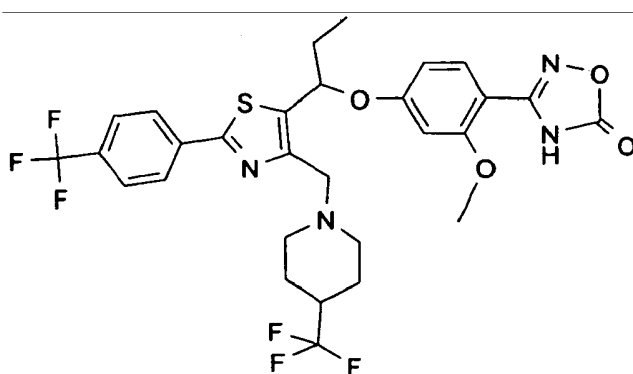


De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida (+)-3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C₂₃H₁₇F₆N₃O₄S (545,46), MS(ESI): 546,0 (M+H⁺).

Exemplo 42

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo.

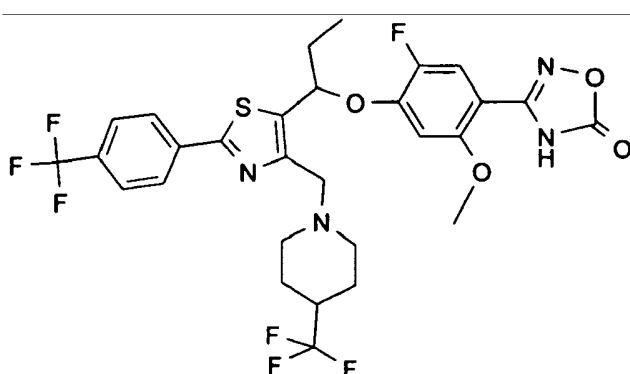
C₂₉H₂₈F₆N₄O₅ (642,63), MS(ESI): 643,2 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×50 mm, 20 μm) com 35% de metanol/65% de dióxido de carbono como eluente (70 bar, 30 °C, caudal: 250 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido

supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 10 µm) com 35% de metanol/65% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): enantiômero levógiro: >99% ee, Tr = 2,7 min; enantiômero dextrógiro: >99% ee, Tr = 5,7 min.

Exemplo 43

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



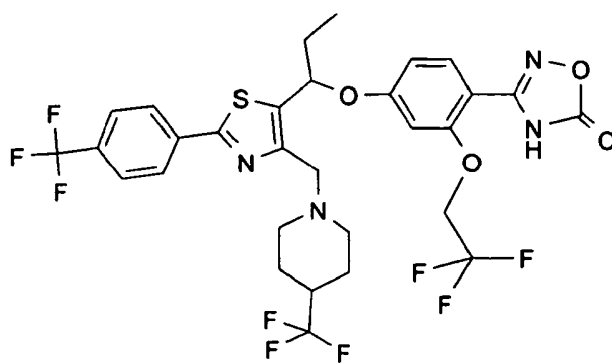
De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4,5-difluoro-2-metoxi-benzonitrilo comercialmente disponível.

C₂₉H₂₇F₇N₄O₄S (660,62), MS(ESI): 661,0 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quirál (Chiralpak AD, coluna 250×50 mm, 20 µm) com 10% de metanol/90% de dióxido de carbono como eluente (140 bar, caudal: 250 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quirál (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 20 µm) com 10% de metanol/90% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 11,89 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 16,92 min.

Exemplo 44

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-

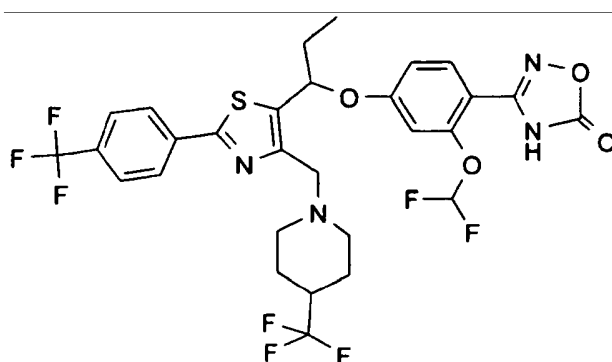
fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C₃₀H₂₇F₉N₄O₄S (710,62), MS(ESI): 712,1 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quirál (Chiralpak AD-H, coluna 20 mm diâmetro, 5 µm) com 15% de metanol/85% de dióxido de carbono como eluente (70 bar, 30 °C, caudal: 100 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quirál (Chiralpak AD-H, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 15% de metanol/85% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): primeiro enantiómero: >99% ee, Tr = 2,85 min; segundo enantiómero: >99% ee, Tr = 5,74 min.

Exemplo 45

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



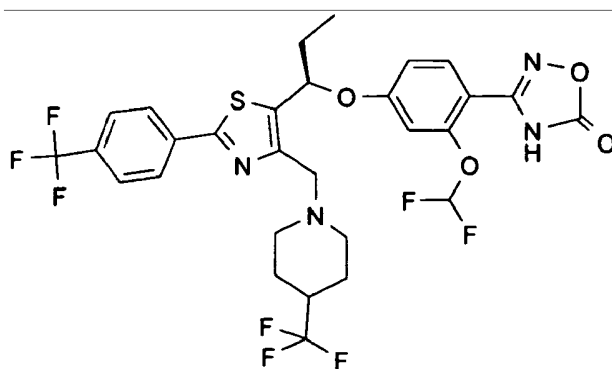
De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

C₂₉H₂₆F₈N₄O₄S (678,61), MS(ESI): 680,4 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiômeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250x50 mm, 20 µm) com 20% acetonitrilo/80% de dióxido de carbono como eluente (105 bar, caudal: 200 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiômero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica

sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 15% de metanol/85% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): enantiômero levógiro: >99% ee, Tr = 3,14 min; enantiômero dextrógiro: >99% ee, Tr = 5,34 min.

(+)-3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

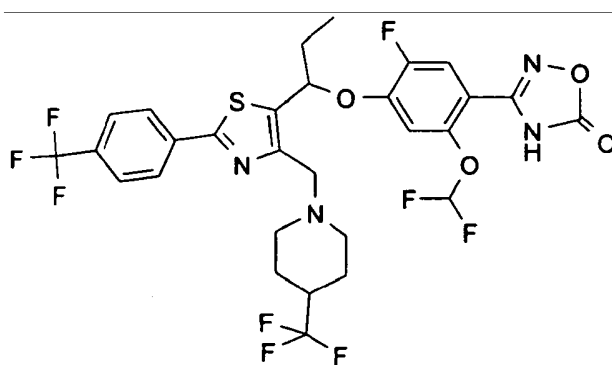


De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (excepto para o passo de adição de hidroxilamina que foi realizado sob irradiação de microondas a 100 °C durante 2 h), foi obtida (+)-3-(2-difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-difluorometoxi-4-fluorobenzonitrilo.

C₂₉H₂₆F₈N₄O₄S (678,61), MS(ESI): 679,3 (M+H⁺).

Exemplo 46

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C₂₉H₂₅F₉N₄O₄S (696,60), MS(ESI): 698,5 (M+H⁺).

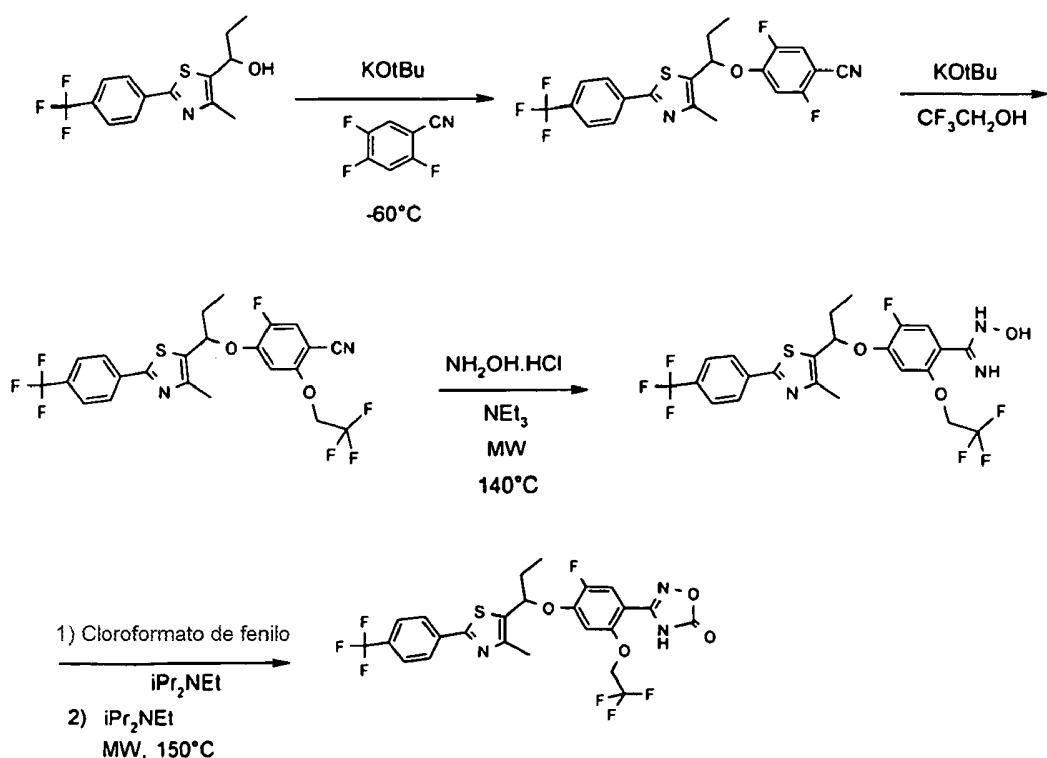
O racemato foi separado nos seus enantiômeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, coluna 250x50 mm, 5 µm) com 5% de metanol/95% de dióxido de carbono como eluente (129 bar, caudal: 100 mL/min, UV 254 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiômero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica

sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 5% de metanol/95% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): enantiômero levógiro: >99% ee, Tr = 10,1 min; enantiômero dextrógiro: >99% ee, Tr = 15,5 min.

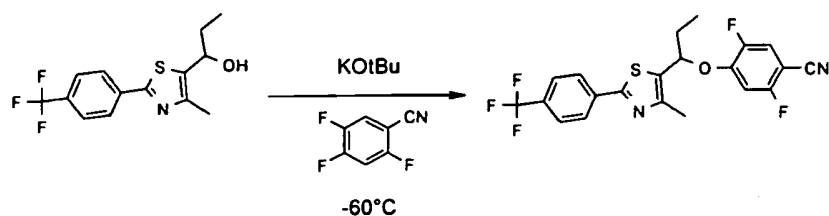
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com processo J:

Exemplo 47

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-
oxadiazol-5-ona



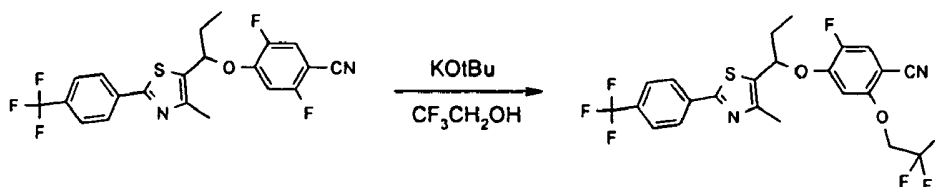
2,5-Difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



A uma solução de 900 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol em 2 mL de tetra-hidrofurano a 5 °C foram lentamente adicionados 3,3 mL de uma solução molar de terc-butóxido de potássio em terc-butanol. Depois de agitar a 5 °C durante 30 minutos, a solução resultante foi lentamente adicionada a uma solução de 469 mg de 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo em 2 mL de tetra-hidrofurano a -60 °C. A mistura resultante foi agitada durante 1 h a -60 °C, em seguida agitada de um dia para o outro, permitindo que a temperatura aquecesse até à temperatura ambiente. Foi então vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

C₂₁H₁₅F₅N₂O₂S (438,42), MS(ESI): 439,0 (M+H⁺).

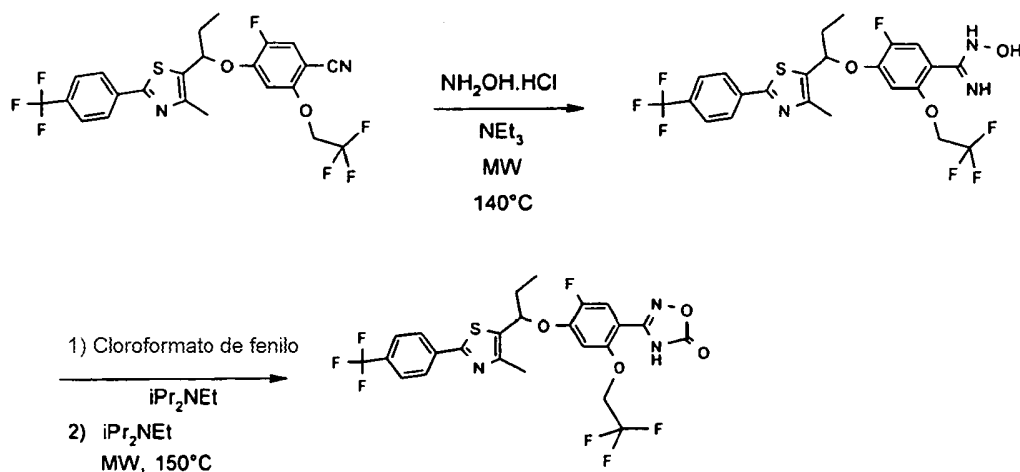
5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



A uma solução de 342 mg de trifluoroetanol em 2,1 mL de tetra-hidrofurano a 5 °C foram lentamente adicionados 4 mL de uma solução molar de terc-butóxido de potássio em terc-butanol. Depois de agitar a 5 °C durante 30 minutos, a solução resultante foi lentamente adicionada a uma solução de 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo em 5,6 mL de tetra-hidrofurano a -60 °C. A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro, permitindo que a temperatura aquecesse até à temperatura ambiente. Foi então vertida para água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (gradiente de heptano 100 a heptano 70/acetato de etilo 30) para dar 1,09 g de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C₂₃H₁₇F₇N₂O₂S (518,45), MS(ESI): 519,0 (M+H⁺).

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
 tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-
 oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C₂₄H₁₈F₇N₃O₄S (577,48), MS(ESI): 578,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

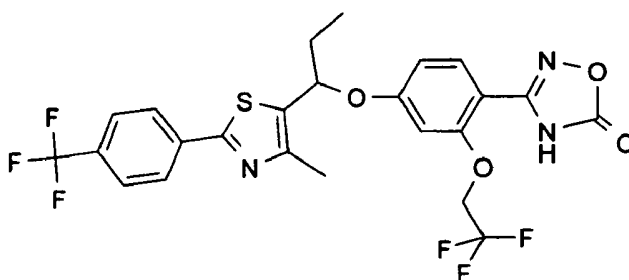
O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quirál (Chiralpak AD, coluna 350×50 mm, 20 μm) com 15% de metanol/85% de dióxido de carbono como eluente (123 bar, caudal: 250 mL/min, UV 230 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quirál (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 205 μm) com

10% de metanol/90% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 230nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 6,81 min.

A 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona também pode ser preparada de acordo com o método descrito para a 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona partindo de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.⁶

Exemplo 48

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida

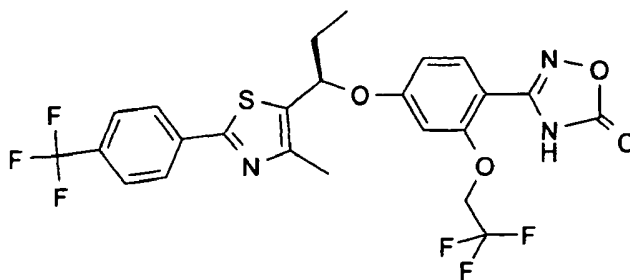
⁶ documento WO2005/111003

3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo que foi preparado de acordo com processo A.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (559,49), MS(ESI): 560 (M+H⁺).

O racemato foi separado nos seus enantiómeros por cromatografia de fluido supercrítico sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×50 mm, 5 µm) com 25% de MeOH e 0,1% de trietilamina em dióxido de carbono como eluente (130 bar, caudal: 90 mL/min, UV 205 nm). O excesso enantiomérico de cada enantiómero foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 20% de MeOH e 0,1% de trietilamina em dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 205 nm): enantiómero levógiro: >99% ee, Tr = 2,94 min; enantiómero dextrógiro: >99% ee, Tr = 5,11 min.

(+)-3-[4-{(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



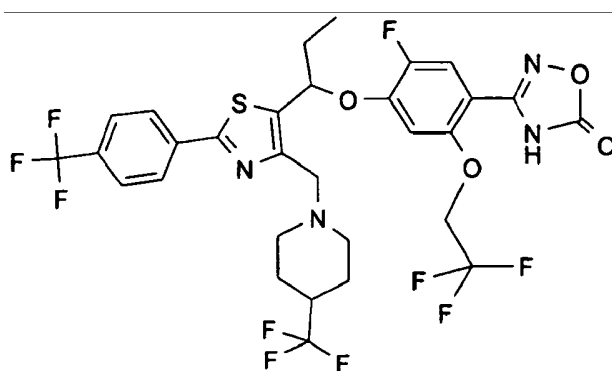
Seguindo o processo B, de acordo com o método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida (+)-3-[4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (559,49), MS(ESI): 560,1 (M+H⁺).

O excesso enantiomérico deste enantiômero dextrógiro foi determinado por cromatografia de fluido supercrítico analítica sobre fase quiral (Chiralpak AD, coluna 250×4,6 mm, 5 µm) com 20% de metanol/80% de dióxido de carbono como eluente (100 bar, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm) por comparação com a mistura racêmica: ee >99%, Tr = 5,49 min.

Exemplo 49

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, foi obtida 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil}fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol e 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo.

C₃₀H₂₆F₁₀N₄O₄S (728,61), MS(ESI): 730,6 (M+H⁺).

Lisboa, 19 de Outubro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da série seleccionados de

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-
fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-
fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-
trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-
oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-
trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-
fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-
trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-
fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-
fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-
il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-
trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-
fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-{(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

2. Compostos da série de acordo com a reivindicação 1 seleccionados de

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-
5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-
5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-
il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-
5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-
5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

3. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2.
4. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 e uma ou mais substâncias activas que têm efeitos favoráveis nas perturbações metabólicas ou distúrbios frequentemente associados às mesmas.

5. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 e um ou mais antidiabéticos.
6. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 e um ou mais moduladores de lípidos.
7. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de distúrbios do metabolismo de ácidos gordos e distúrbios de utilização da glucose.
8. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de distúrbios em que está envolvida resistência à insulina.
9. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus incluindo a prevenção das sequelas associadas à mesma.
10. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de dislipidemias e suas sequelas.
11. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de estados que possam estar associados à síndrome metabólica.
12. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 para serem utilizados no tratamento e/ou prevenção de distúrbios

desmielinizantes e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e periférico.

13. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 em associação com pelo menos um outro composto activo para serem utilizados no tratamento de distúrbios do metabolismo de ácidos gordos e distúrbios de utilização da glucose.
14. Compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2 em associação com pelo menos um outro composto activo para serem utilizados no tratamento de distúrbios em que está envolvida resistência à insulina.
15. Processo de preparação de um produto farmacêutico compreendendo um ou mais dos compostos como reivindicados na reivindicação 1 ou 2, o qual compreende misturar o composto activo com um veículo farmaceuticamente adequado e colocar esta mistura numa forma adequada para administração.

Lisboa, 19 de Outubro de 2012