

(11) Número de Publicação: **PT 1414809 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 263/32 (2007.10) **A61K 31/421** (2007.10)

C07C 69/734 (2007.10) **C07D 413/04** (2007.10)

C07D 277/24 (2007.10) **C07D 417/04** (2007.10)

C07D 413/10 (2007.10) **A61P 3/04** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2002.07.25**

(30) Prioridade(s): **2001.07.27 US 308500 P**
2002.04.16 US 373048 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.05.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.03.17**
109/2008

(73) Titular(es):

BAYER CORPORATION

100 BAYER ROAD PITTSBURGH, PA 15205 US

(72) Inventor(es):

DEREK B. LOWE

US

MING WANG

US

PHILIP L. WICKENS

US

XIN MA

US

MINGBAO ZHANG

US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA

AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÁCIDO INDANO-ACÉTICO, SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS E INTERMEDIÁRIOS E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE ÁCIDO INDANO-ACÉTICO, SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS E INTERMEDIÁRIOS E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"**

A presente invenção diz respeito a novos derivados de ácido indano-acético de fórmula estrutural (I) que são úteis para o tratamento de doenças, tais como diabetes, obesidade, hiperlipidemia e doenças ateroscleróticas. A invenção também diz respeito a intermediários de fórmulas estruturais (II) e (III) de derivados acéticos de indano e a métodos para a sua preparação.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ÁCIDO INDANO-ACÉTICO, SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS E INTERMEDIÁRIOS E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a derivados de ácido indano-acético e a sua utilização em composições farmacêuticas para o tratamento de doenças, tais como diabetes, obesidade, hiperlipidemia e doenças ateroscleróticas. A invenção também diz respeito a intermediários úteis para a preparação de derivados acéticos de indano e métodos para a sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A diabetes de tipo II é a forma mais comum de diabetes, em que há 90% a 95% dos doentes hiperglicêmicos que sofrem desta forma de doença. Na diabetes de tipo II parece existir uma redução na massa de células β do pâncreas, diversas deficiências distintas na secreção da insulina e uma diminuição na sensibilidade dos tecidos à insulina. Os sintomas e consequências desta forma de diabetes incluem fadiga, necessidade de urinar frequentemente, sede, visão turva, infecções frequentes e cicatrização lenta de feridas, neuropatia diabética, retinopatia, microlesões e macrolesões nos vasos sanguíneos e doenças coronárias e renais.

A resistência às acções metabólicas da insulina é um dos factores chave da diabetes de tipo II. A resistência à insulina é caracterizada por uma absorção e utilização

deficiente de glicose nos órgãos alvos sensíveis à insulina, por exemplo, adipócitos e músculos esqueléticos, e por uma inibição deficiente da produção de glicose hepática. Uma deficiência funcional em insulina, uma resistência à insulina na periferia e a falha da insulina para suprimir a produção de glicose hepática provoca uma hiperglicemia rápida. As células β pancreáticas compensam a resistência à insulina por segregação de níveis aumentados de insulina. No entanto, as células β não são capazes de manter este nível elevado de insulina e, eventualmente, a segregação de insulina induzida pela glicose baixa, originando a deterioração da homeostasia de glicose e o subsequente desenvolvimento de diabetes declarada. A hiperinsulinemia também está ligada à resistência à insulina, à hipertrigliceridemia, a níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e ao aumento da concentração no plasma de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A associação entre a resistência à insulina e a hiperinsulinemia com estes distúrbios metabólicos foi designada por "Síndrome X" e crê-se que está fortemente ligada a um aumento do risco de hipertensão e de doenças das artérias coronárias.

A obesidade é uma acumulação excessiva de tecido adiposo. O excesso de tecido adiposo está associado ao desenvolvimento de estados patológicos graves, por exemplo, diabetes de tipo II, hipertensão, doenças das artérias coronárias, hiperlipidemia, obesidade e determinadas malignidades. Os adipócitos também podem influenciar a homeostasia da glicose pela produção do factor de necrose tumoral α (TNF α) e de outras moléculas.

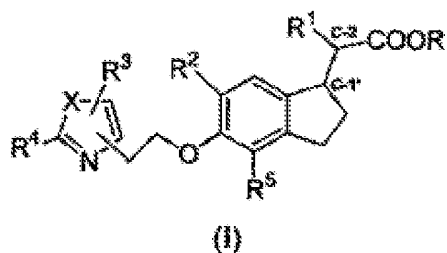
Sabe-se que as doenças ateroscleróticas podem ser causadas por diversos factores, por exemplo, hipertensão, diabetes, níveis baixos de HDL e níveis elevados de LDL. Como patologias associadas à doença aterosclerótica refere-se doenças cardiovasculares, doenças cardíacas coronárias (CHD), doenças cerebrovasculares e doenças dos vasos periféricos. Como doenças cardíacas coronárias refere-se morte por CHD, enfarte do miocárdio e revascularização coronária. Como doenças cerebrovasculares refere-se enfartes isquémicos ou hemorrágicos e ataques isquémicos passageiros.

Em consequência, apesar da existência de alguns fármacos que são utilizados para tratar tais doenças, há ainda a necessidade de novos fármacos que sejam agentes seguros e eficazes para o tratamento da doença e de métodos úteis para os preparar.

A presente invenção diz respeito a compostos que são úteis para o tratamento de diabetes e distúrbios associados, tais como a síndrome X, tolerância deficiente à glicose, níveis deficientes de glicose em jejum e hiperinsulinemia; obesidade; doenças ateroscleróticas, dislipidemia e distúrbios associados, tais como hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol HDL e hipercolesteremia; doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção compreende os compostos de fórmula estrutural (I),



em que

o símbolo R representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C₁-C₆);

o símbolo R¹ representa um átomo de H, um grupo COOR, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆) ou alcoxi (C₁-C₆), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R² representa um átomo de H ou um grupo halogéneo, alquilo (C₁-C₆) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C₁-C₆), oxo, flúor ou

o símbolo R² representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, piperazinilo ou morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R³ representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C₁-C₆) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo X representa um átomo de O ou S;

o símbolo R⁴ representa um grupo alquilo (C₁-C₆) ou cicloalquilo (C₃-C₈), os quais podem ser não substituídos ou

substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi (C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxano,

em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo,

benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniolo, di-hidrobenzotiopiraniolo ou 1,4-benzodioxaniolo, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniolo, tetra-hidrotiopiraniolo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniolo, di-hidrobenzotiopiraniolo ou 1,4-benzodioxaniolo,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniolo, tetra-hidrotiopiraniolo, piperazinilo,

morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuranilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^5 representa um átomo de H ou um grupo halogéneo ou alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo; o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou hidroxí, ou alcoxi(C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Os termos referidos antes possuem as seguintes definições.

O termo "alquilo(C_1-C_6)" designa grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada que possuem entre um e cerca de seis átomos de carbono. Como exemplos de tais grupos refere-se metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *neo*-pentilo, 2-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2,3-dimetilbutilo e semelhantes.

O termo "alcenilo(C_2-C_6)" designa grupos alcenilo de cadeia linear ou ramificada que possuem entre dois e cerca de seis átomos de carbono e que contêm um ou várias ligações duplas. Como exemplos de tais grupos refere-se etenilo, propenilo, isopropenilo, 2-isobutenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo e semelhantes.

O termo "ciclo alquilo(C_3-C_8)" designa grupos alquilo monocíclicos saturados que possuem 3 e cerca de 8 átomos de carbono e tais grupos incluem os grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e semelhantes.

O termo "alcoxi(C₁-C₆)" designa grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada que possuem entre um e cerca de seis átomos de carbono e tais grupos incluem os grupos metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi e semelhantes.

O termo "halogéneo" designa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

No caso de um grupo alquilo, cicloalquilo, alcenilo ou alcoxi ser descrito como sendo substituído com um átomo de flúor, então este grupo pode ser substituído com um ou vários átomos de flúor em qualquer átomo de carbono disponível até ao nível de um perflúor.

No caso de um substituinte alquilo ser descrito como sendo substituído por oxo, então este facto designa que possui uma substituição por um átomo de oxigénio com uma ligação dupla, o qual forma em conjunto com o átomo de carbono ao qual se encontra ligado um grupo carbonilo - (C=O)-.

No caso de um radical ser descrito como sendo substituído, então pode ter um ou vários dos substituintes indicados que podem estar localizados em qualquer posição disponível do radical. No caso de existirem dois ou mais substituintes num radical, então cada um dos substituintes pode ser definido independentemente de qualquer outro substituinte e consequentemente pode ser igual ou diferente.

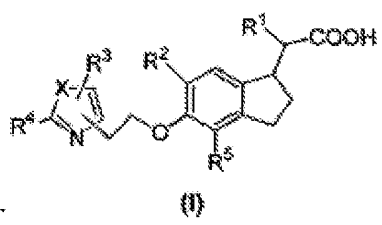
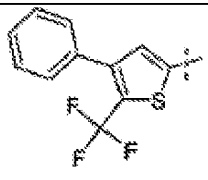
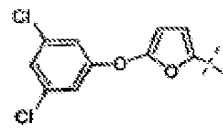
O termo "facultativamente substituído" designa que o radical assim modificado pode ser não substituído ou substituído com o(s) substituinte(s) identificado(s).

O símbolo R³ representa um grupo que pode estar ligado ao radical heterocíclico do composto de fórmula estrutural

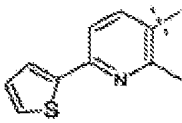
I na posição 4 ou 5 (isto é, em qualquer átomo de carbono disponível) e, em conformidade, a parte restante da molécula irá estar ligada ao átomo de carbono disponível restante.

No quadro 1 estão agrupados exemplos de compostos de fórmula estrutural I, os quais são exemplos ilustrativos da presente invenção mas não limitam de alguma forma o seu âmbito.

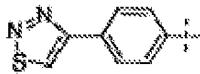
Quadro 1 - Exemplos Ilustrativos dos Compostos da Fórmula Estrutural I

 (I)						
N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1	H	H	H	CH ₃	H	O
2	H	H	H	n-butilo	H	O
3	H	H	H	ciclopropilo	H	O
4	H	H	H	ciclopentilo	H	O
5	H	H	H	ciclooctilo	H	O
6	H	H	H	Ph	H	O
7	H	H	H	Ph	H	S
8	H	H	H	2-Cl Ph	H	O
9	H	H	H	2,3-d-F Ph	H	O
10	H	H	H	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
11	H	H	H	2-tienilo	H	O
12	H	H	H		H	O
13	H	H	H	2-furilo	H	O
14	H	H	H	2-furilo	H	S
15	H	H	H	2-(4-CH ₃) furilo	H	O
16	H	H	H		H	O
17	H	H	H	4-F Ph	H	O
18	H	H	H	4-F Ph	H	S

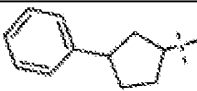
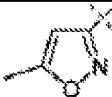
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
19	H	H	CH ₃	4-F Ph	H	O
20	H	H	Et	4-F Ph	H	O
21	H	H	Et	4-F Ph	H	S
22	H	H	Et	3-piridilo	H	O
23	H	H	Et		H	O
24	H	H	isopropilo	4-F-Ph	H	O
25	H	H	isopropilo	2,4-di-F- Ph	H	O
26	H	H	n-butilo	2,4-di-F- Ph	H	O
27	H	H	n-butilo	2,4-di-F- Ph	H	O
28	H	H	Ph	2,4-di-F- Ph	H	O
29	H	H	4-F-Ph	2,4-di-F- Ph	H	O
30	H	CH ₃	Et	Ph	H	O
31	H	CH ₃	Et	Ph	H	S
32	H	CH ₃	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
33	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
34	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	S
35	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
36	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
37	H	H	Et	4-EtO Ph	H	S
38	H	H	Et	4-EtO Ph	H	O
39	H	H	Me		H	O
40	H	H	Me	PhCH ₂	H	O
41	H	H	Me	3-Cf-4-F-Ph	H	O
42	H	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O
43	H	H	Me	3-Me-4-F-Ph	H	O
44	H	H	Me	3-NH ₂ -4-Me-Ph	H	O
45	H	H	Et	4-Et-Ph	H	O

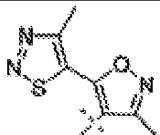
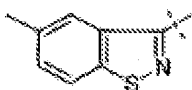
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
46	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
47	H	H	Et	4-CN-Ph	H	O
48	H	H	Et	4-(Et) ₂ N-Ph	H	O
49	H	H	Me	4-i-Pr-Ph	H	O
50	H	H	Me	4-t-Bu-Ph	H	O
51	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
52	H	H	Me	4-n-Bu-Ph	H	O
53	H	H	Et	4-n-Pr-Ph	H	O
54	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
55	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
56	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
57	H	CH ₃	Et	3,4-di-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
58	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	O
59	H	CH ₃	Et	4-PH Ph	CH ₃	S
60	H	CH ₃	Et		CH ₃	O
61	H	CH ₃	Ph	ciclopropilo	H	O
62	H	CH ₃	Ph	ciclohexilo	H	O
63	H	CH ₃	Ph	ciclohexilo	H	S
64	H	CH ₃	p-F Ph	ciclohexilo	H	O
65	H	Cl	i-Pr	Ph	H	O
66	H	Cl	i-Pr	Ph	H	S
67	H	Cl	i-Pr	Ph	Cl	O
68	H	Cl	i-Pr	4-CH ₃ Ph	Cl	O
69	H	Br	CH ₃	Ph	Br	O
70	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	O
71	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	S
72	H	CH ₃ CO	CH ₃	n-propilo	CH ₃ CO	O
73	H	CH ₂ OCH ₃	Et	2-tienilo	H	O
74	H	Ph	H	2,4-di-Cl Ph	H	O

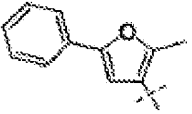
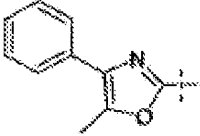
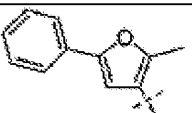
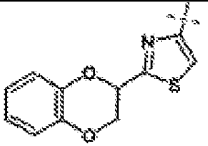
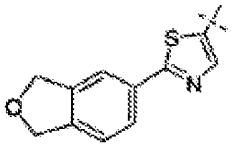
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
75	H	Ph	H	2,4-di-Cl Ph	H	S
76	H	Ph	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
77	H	Ph	Et	2,4-di-Cl Ph	H	O
78	H	Ph	Ph	2,4-di-Cl Ph	H	O
79	H	Ph	Ph	2,4-di-Cl Ph	H	S
80	H	Ph	4-CH ₃ O- Ph	2,4-di-Cl Ph	H	O
81	H	4-F Ph	CH ₃	4-F Ph	H	O
82	H	4-F Ph	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
83	H	3- piridilo	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
84	H	3- piridilo	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	S
85	H	2-tienilo	CH ₃	Ph	H	O
86	H	2-tienilo	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	O
87	H	2-tienilo	CH ₃	2,4-di-Cl Ph	H	S
88	H	2-tienilo	CH ₃	3-piridilo	H	O
89	H	2-tienilo	CH ₃	ciclopentilo	H	O
90	H	2-tienilo	CH ₃		H	O
91	H	2-tienilo	CH ₃	Ph	2-tienilo	O
92	CH ₃	H	H	Ph	H	O
93	CH ₃	H	H	Ph	H	S
94	CH ₃	H	H	2-tienilo	H	O
95	CH ₃	H	H	2-tienilo	H	S
96	CH ₃	H	H		H	O

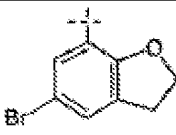
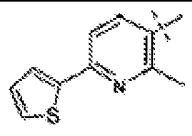
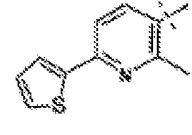
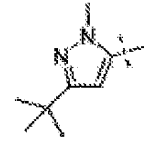
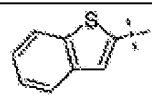
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
97	CH ₃	H	H		H	O
98	CH ₃	H	H		H	O
99	CH ₃	H	H	2-piridilo	H	O
100	CH ₃	H	H		H	O
101	CH ₃	H	CH ₃	ciclobutilo	H	O
102	CH ₃	H	CH ₃	ciclohexilo	H	O
103	CH ₃	H	CH ₃	ciclohexilo	H	S
104	CH ₃	H	CH ₃	3,4-di-F Ph	H	O
105	CH ₃	H	CH ₃	3,4-di-F Ph	H	S
106	CH ₃	H	CH ₃	2-piridilo	H	O
107	CH ₃	H	CH ₃		H	O
108	CH ₃	H	CH ₃		H	O
109	CH ₃	H	Et	Ph	H	O
110	CH ₃	H	Et	Ph	H	S
111	CH ₃	H	Et	4-CF ₃ Ph	H	O
112	CH ₃	H	Et		H	O
113	CH ₃	H	Et	2-naftilo	H	O
114	CH ₃	H	Et		H	O

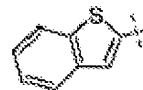
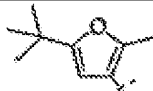
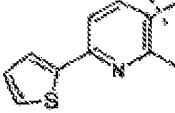
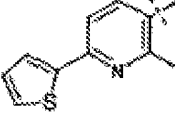
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
115	CH ₃	H	Et		H	O
116	CH ₃	H	Et		H	S
117	CH ₃	H	Et		H	O
118	CH ₃	H	Et		H	O
119	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	O
120	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	S
121	CH ₃	H	i-Pr	3,4-di-F Ph	H	O
122	CH ₃	H	i-Pr	3,4-di-F Ph	H	O
123	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	O
124	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	S
125	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh) Ph	H	O
126	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh) Ph	H	S
127	CH ₃	H	i-Pr		H	O
128	CH ₃	H	i-Pr		H	O
129	CH ₃	H	i-Pr		H	O

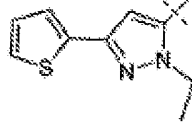
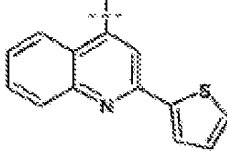
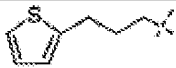
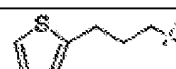
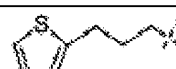
(continuação)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
130	CH ₃	H	i-Pr		H	O
131	CH ₃	H	i-Pr	3-(5-CH ₃)piridilo	H	O
132	CH ₃	H	i-Pr		H	O
133	CH ₃	H	i-Pr		H	S
134	CH ₃	H	i-Pr		H	O
135	CH ₃	CH ₃	i-Pr	3,4-di-Cl Ph	CH ₃	O
136	CH ₃	n-propilo	i-Pr	3,4-di-Cl Ph	n-propilo	O
137	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	O
138	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	S
139	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	H	O
140	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
141	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	S
142	CH ₃	Cl	i-Pr		Cl	O
143	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	H	O
144	CH ₃	Br	i-Pr	3-Ci Ph	H	O
145	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	O
146	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	S
147	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	O
148	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	A
149	CH ₃	CH ₃	i-Pr	2-Cl Ph	H	O

(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
150	CH ₃	CH ₃	i-Pr		H	O
151	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	O
152	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	S
153	CH ₃	n-PrCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
154	CH ₃	n-BuCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
155	CH ₃	H	n-Bu	Ph	H	O
156	CH ₃	H	n-Bu		H	O
157	CH ₃	H	n-Bu		H	S
158	CH ₃	H	n-Bu	2-Cl Ph	H	O
159	CH ₃	H	n-Bu	2,4 di-F Ph	H	O
160	CH ₃	H	n-Bu	3,4 di-CH ₃ O Ph	H	O
161	CH ₃	H	n-Bu		H	O
162	CH ₃	H	n-Bu	2-furilo	H	O
163	CH ₃	H	n-Bu		H	O
164	CH ₃	H	n-Bu		H	O
165	CH ₃	H	n-Bu		H	S
166	CH ₃	H	n-Bu		H	O
167	CH ₃	H	n-Bu		H	S

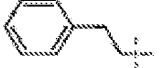
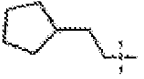
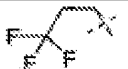
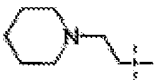
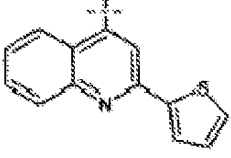
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
168	CH ₃	H	n-Bu		H	O
169	CH ₃	H	n-Bu		H	O
170	CH ₃	Br	n-Bu	2,4 di-F Ph	Br	O
171	CH ₃	Cl	n-Bu	2,4 di-F Ph	H	O
172	CH ₃	H	n-pentilo	Ph	H	O
173	CH ₃	H	n-pentilo	2,4 di-F Ph	H	O
174	CH ₃	H	n-pentilo	2,4 di-F Ph	H	S
175	CH ₃	H	n-pentilo	4-piridilo	H	O
176	CH ₃	H	n-pentilo		H	O
177	CH ₃	Cl	n-pentilo	Ph	H	O
178	CH ₃	Cl	n-pentilo	Ph	H	S
179	CH ₃	H	Ph		H	O
180	CH ₃	H	2-Cl- Ph		H	O
181	CH ₃	H	2-Cl- Ph		H	S
182	CH ₃	H	H	PhOCH ₂	H	O
183	CH ₃	H	H	(4-CH ₃ Ph) OCH ₂	H	O
184	CH ₃	H	H		H	O
185	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	O
186	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	S
187	CH ₃	H	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O

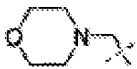
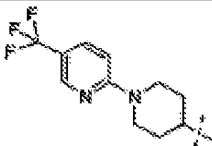
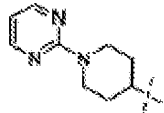
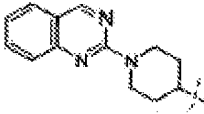
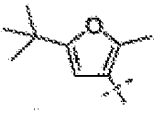
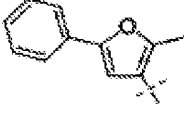
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
188	CH ₃	H	CH ₃	t-butilo	H	O
189	CH ₃	H	Et	3-(5-CH ₃)piridilo	H	O
190	CH ₃	H	Et	4-piridilo	H	O
191	CH ₃	H	Et	4-piridilo	H	S
192	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
193	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
194	CH ₃	Et	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
195	CH ₃	n-propilo	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
196	CH ₃	n-propilo	CH ₃	PhOCH ₂	n-propilo	O
197	CH ₃	n-butilo	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
198	CH ₃	n-hexilo	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
199	CH ₃	n-hexilo	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
200	CH ₃	n-hexilo	isopropilo	3-Cl Ph	H	O
201	CH ₃	n-hexilo	Ph	3=Cl-Ph	H	O
202	CH ₃	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
203	CH ₃	Ph	n-butilo	3,4-di-F Ph	H	O
204	CH ₃	3-F Ph	CH ₃	1-naftilo	H	O
205	CH ₃	4-piridilo	H	4-CF ₃ Ph	H	O
206	CH ₃	4-piridilo	H	4-CF ₃ Ph	H	S
207	CH ₃	Cl	CH ₃	3,5-di-F Ph	H	O
208	CH ₃	Br	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
209	CH ₃	Br	n-butilo	CF ₃ CF ₂	H	O
210	CH ₃	Br	n-butilo	CF ₃ CF ₂	Br	O
211	CH ₃	Br	Ph	CF ₃ CF ₂	Br	O
212	CH ₃	2-furilo	CH ₃	isobutilo	H	O
213	CH ₃	2-furilo	CH ₃	isobutilo	H	S
214	CH ₃	2-furilo	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
215	CH ₃	2-furilo	CH ₃	2-naftilo	H	O
216	CH ₃	2-furilo	i-Pr	isobutilo	H	O
217	CH ₃	EtCO	n-propilo	3-CH ₃ O Ph	EtCO	O
218	Et	H	H	ciclopropilo	H	O

(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
219	Et	H	H	4-F Ph	H	O
220	Et	H	H	3,5-di-F-Ph	H	O
221	Et	H	H	4-Cl PhCH ₂	H	O
222	Et	H	H	2-quinolinilo	H	O
223	Et	H	H	PhCH ₂	H	O
224	Et	H	CH ₃	4-F PhCH ₂	H	O
225	Et	H	CH ₃	3,4-di-F-PhOCH ₂	H	O
226	Et	H	CH ₃		H	O
227	Et	H	CH ₃		H	S
228	Et	H	CH ₃		H	O
229	Et	H	CH ₃		H	O
230	Et	H	CH ₃		H	S
231	Et	H	CH ₃		H	O
232	Et	H	CH ₃		H	O
233	Et	H	CH ₃		H	S
234	Et	H	CH ₃	2-quinolinilo	H	O
235	Et	H	CH ₃		H	O

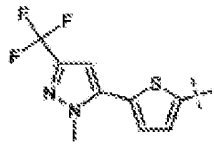
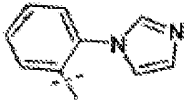
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
236	Et	H	CH ₃		H	O
237	Et	H	CH ₃		H	O
238	Et	H	CH ₃		H	O
239	Et	H	CH ₃		H	O
240	Et	H	CH ₃		H	O
241	Et	H	CH ₃		H	O
242	Et	H	CH ₃		H	O
243	Et	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
244	Et	H	CH ₃		H	O
245	Et	Cl	CH ₃		H	O
246	Et	Br	CH ₃		H	O
247	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	O
248	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	S
249	Et	H	Et	4-(4-CH ₃ Ph) Ph	H	O
250	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	H	O

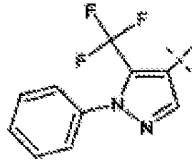
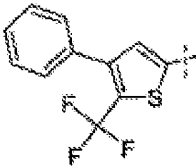
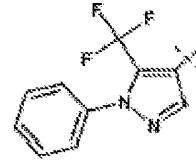
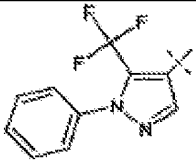
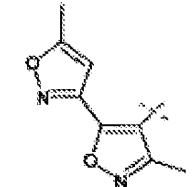
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
251	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
252	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
253	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	S
254	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	O
255	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	S
256	Et	CH ₃ CO	H	4-F Ph	H	O
257	Et	CH ₃ CO	isopropilo	4-F Ph	H	O
258	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	H	O
259	Et	CH ₃ CO	CH ₃	ciclohexilo	CH ₃ CO	O
260	Et	CH ₃ CO	CH ₃	4-F Ph	CH ₃ CO	O
261	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	O
262	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	S
263	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph) Ph	H	O
264	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph) Ph	Cl	O
265	Et	Cl	Et		Cl	O
266	Et	Br	Ph	2-OCH ₃ Ph	Br	O
267	CF ₃ CH ₂	H	H	n-butilo	H	O
268	CF ₃ CH ₂	H	H	Ph	H	O
269	CF ₃ CH ₂	H	H	3-piridilo	H	O
270	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	ciclopentilo	H	O
271	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
272	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O) Ph	H	S
273	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CFH ₂ O) Ph	H	O
274	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃		H	O
275	CF ₃ CH ₂	H	n-butilo	(4-F Ph) OCH ₂	H	O
276	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	O
277	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	S
278	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-(5-CF ₃) furilo	H	O

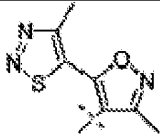
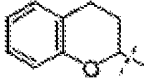
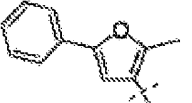
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
279	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-tienilo	H	O
280	CF ₃ CH ₂	H	4-F Ph	Ph	H	O
281	CF ₃ CH ₂	CH ₃	h	2-F Ph	H	O
282	CF ₃ CH ₂	CH ₃	h	2-F Ph	H	S
283	CF ₃ CH ₂	CH ₃	h	2-F Ph	CH ₃	O
284	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Et	3-CF ₃ Ph	H	O
285	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-butilo	(4-F pH) OCH ₂	H	O
286	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-butilo	(4-F pH) OCH ₂	H	S
287	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	2-tienilo	H	O
288	n-propilo	H	H	CH ₃	H	O
289	n-propilo	H	H	CH ₃	H	S
290	n-propilo	H	H	n-propilo	H	O
291	n-propilo	H	H	ciclobutilo	H	O
292	n-propilo	H	H	cicloheptilo	H	O
293	n-propilo	H	H	3,4-di-CH ₃ Ph	H	O
294	n-propilo	H	H	2-tienilo	H	O
295	n-propilo	H	H	2-tienilo	H	S
296	n-propilo	H	H		H	O
297	n-propilo	H	CH ₃	CH ₃	H	O
298	n-propilo	H	CH ₃	CH ₃	H	S
299	n-propilo	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
300	n-propilo	H	CH ₃	2-tienilo	H	O
301	n-propilo	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)tienilo)	H	O
302	n-propilo	H	CH ₃	2-(5-(CH ₃)tienilo)	H	O
303	n-propilo	H	CH ₃		H	O

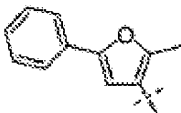
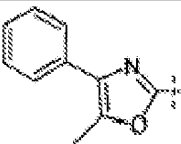
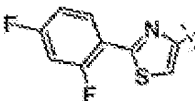
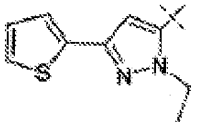
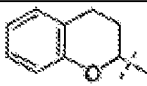
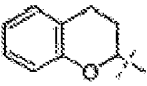
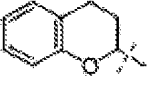
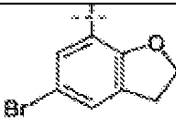
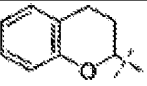
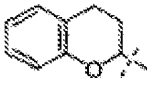
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
304	n-propilo	H	CH ₃		H	O
305	n-propilo	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	O
306	n-propilo	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	S
307	n-propilo	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	CH ₃	O
308	n-propilo	CH ₃	CH ₃		H	O
309	n-propilo	CH ₃	CH ₃		H	O
310	n-propilo	n-propilo	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
311	n-propilo	n-propilo	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
312	n-propilo	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
313	n-propilo	CH ₃ CO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
314	n-propilo	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
315	n-propilo	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	PrCO	O
316	n-propilo	Cl	CH ₃		H	O
317	n-propilo	Cl	CH ₃		H	O

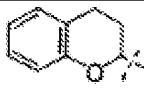
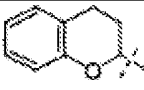
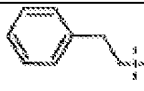
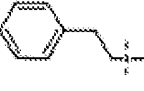
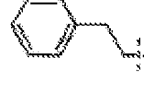
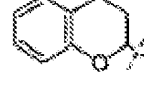
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
318	n-propilo	Cl	CH ₃		H	O
319	n-propilo	Cl	H	Ph	Cl	O
320	n-propilo	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
321	n-propilo	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
322	n-propilo	Cl	n-propilo	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
323	n-propilo	Cl	n-propilo	3-piridilo	Cl	O
324	isopropilo	H	H	Ph	H	O
325	isopropilo	H	H	2-quinolinilo	H	O
326	isopropilo	H	H		H	O
327	isopropilo	H	CH ₃	CH ₃	H	O
328	isopropilo	H	CH ₃	t-butilo	H	O
329	isopropilo	H	CH ₃	n-heptilo	H	O
330	isopropilo	H	CH ₃	n-heptilo	H	S
331	isopropilo	H	CH ₃	2,4-di-F Ph	H	O
332	isopropilo	H	CH ₃	2,4-di-F Ph	H	S
333	isopropilo	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
334	isopropilo	H	n-propilo	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
335	isopropilo	H	n-propilo	3,5-di-Cl Ph	H	O
336	isopropilo	H	Ph	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
337	isopropilo	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
338	isopropilo	CH ₃	Et		H	O
339	isopropilo	CH ₃	Et		H	O
340	isopropilo	CH ₃	Et		H	O

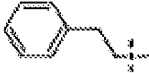
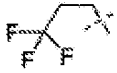
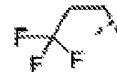
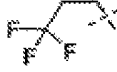
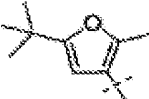
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
341	isopropilo	CH ₃	Et		H	S
342	isopropilo	CH ₃	Et		H	O
343	isopropilo	CH ₃	Et		H	O
344	isopropilo	CH ₃	Et		H	O
345	isopropilo	Et	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
346	isopropilo	Et	CH ₃	3-Et Ph	H	O
347	isopropilo	n-propilo	H	PhOCH ₂	H	O
348	isopropilo	n-propilo	H	PhOCH ₂	n-propilo	O
349	isopropilo	n-propilo	H		H	O
350	isopropilo	n-propilo	H		n-propilo	O
351	isopropilo	n-propilo	H		H	S
352	isopropilo	n-propilo	H		H	O
353	isopropilo	n-propilo	n-butilo		H	O
354	isopropilo	n-propilo	Ph		H	O

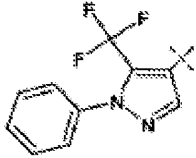
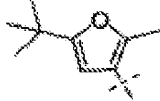
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
355	isopropilo	n-butilo	H		H	O
356	isopropilo	n-hexilo	H		H	O
357	isopropilo	Ph	H	CH ₃	H	O
358	isopropilo	Ph	H	n-propilo	H	O
359	isopropilo	Ph	H	n-propilo	H	S
360	isopropilo	Ph	H		H	O
361	isopropilo	Ph	H		H	S
362	isopropilo	Ph	CH ₃		Cl	O
363	isopropilo	Ph	CH ₃		H	O
364	isopropilo	Cl	Et	Ph	H	O
365	isopropilo	Cl	Et	Ph	H	S
366	isopropilo	Cl	Et	2-CH ₃ Ph	H	O
367	isopropilo	Cl	n-propilo	3-F Ph	H	O
368	isopropilo	Cl	isopropilo	3-F Ph	H	O
369	isopropilo	Cl	4-F Ph	3-F Ph	H	O
370	isopropilo	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	O
371	isopropilo	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	S
372	n-butilo	H	H	ciclohexilo	H	O
373	n-butilo	H	H	Ph	H	O
374	n-butilo	H	H	4-F Ph	H	O
375	n-butilo	H	H	3,5-di-Cl Ph	H	O
376	n-butilo	H	H	3,5-di-Cl Ph	H	S
377	n-butilo	H	CH ₃	3,4-di-CH ₃ OPh	H	O
378	n-butilo	H	CH ₃	4-F PhOCH ₂	H	O

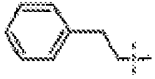
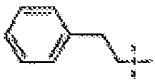
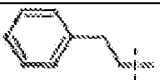
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
379	n-butilo	H	CH ₃		H	O
380	n-butilo	H	CH ₃	(4-CH ³ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
381	n-butilo	H	CH ₃		H	O
382	n-butilo	H	CH ₃		H	S
383	n-butilo	H	Et		H	O
384	n-butilo	H	n-propilo	ciclobutilo	H	O
385	n-butilo	H	n-propilo		H	O
386	n-butilo	H	isopropilo		H	O
387	n-butilo	H	Ph	n-propilo	H	O
388	n-butilo	H	Ph		H	O
389	n-butilo	H	Ph	Ph	H	O
390	n-butilo	H	Ph	Ph	H	S
391	n-butilo	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
392	n-butilo	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	CH ₃	O
393	n-butilo	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
394	n-butilo	CH ₃	Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
395	n-butilo	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
396	n-butilo	Cl	CH ₃		H	O

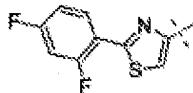
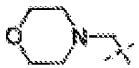
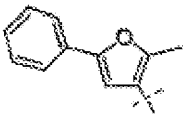
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
397	n-butilo	Cl	CH ₃		H	O
398	n-butilo	Cl	Ph		H	O
399	n-pentilo	H	H	CH ₃	H	O
400	n-pentilo	H	H	CH ₃	H	S
401	n-pentilo	H	H	Et	H	O
402	n-pentilo	H	H	ciclopentilo	H	O
403	n-pentilo	H	H	ciclopentilo	H	S
404	n-pentilo	H	H	ciclopentilo	H	O
405	n-pentilo	H	H	Ph	H	O
406	n-pentilo	H	H	Ph	H	S
407	n-pentilo	H	H	2-furilo	H	O
408	n-pentilo	H	H	2-(5-CF ₃) furilo	H	O
409	n-pentilo	H	H	2-tienilo	H	O
410	n-pentilo	H	H	3,4-di-Cl Ph	H	O
411	n-pentilo	H	CH ₃	n-butilo	H	O
412	n-pentilo	H	CH ₃	n-butilo	H	S
413	n-pentilo	H	CH ₃		H	O
414	n-pentilo	H	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
415	n-pentilo	H	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
416	n-pentilo	H	Et	2-F Ph	H	O
417	n-pentilo	H	Et	2-F Ph	H	S
418	n-pentilo	H	4-CH ₃ Ph	2-F Ph	H	O
419	n-pentilo	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
420	n-pentilo	Cl	CH ₃	n-butilo	H	O
421	n-pentilo	Cl	CH ₃	Ph	H	O

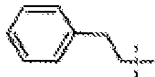
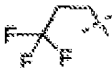
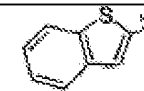
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
422	n-pentilo	Cl	CH ₃	Ph	H	S
423	n-pentilo	Cl	CH ₃	4-Ph Ph	H	O
424	n-pentilo	Cl	CH ₃		H	O
425	n-pentilo	Cl	CH ₃		Cl	O
426	n-pentilo	PrCO	CH ₃	4-CH ₃ Ph	PrCO	O
427	n-pentilo	Ph	CH ₃	3-Br Ph	H	O
428	n-pentilo	2-tienilo	CH ₃	3-Br Ph	2-tienilo	O
429	n-hexilo	H	H	2-F Ph	H	O
430	n-hexilo	H	CH ₃	ciclopentilo	H	O
431	n-hexilo	H	CH ₃	ciclopentilo	H	O
432	n-hexilo	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
433	n-hexilo	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
434	n-hexilo	H	Et	2-F Ph	H	O
435	n-hexilo	H	n-propilo	2-F Ph	H	O
436	n-hexilo	H	isopropilo	2-F Ph	H	O
437	n-hexilo	H	Ph	2-F Ph	H	O
438	n-hexilo	CH ₃ CO	CH ₃	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
439	n-hexilo	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
440	n-hexilo	Ph	Et	Ph	H	O
441	n-hexilo	Ph	Et	Ph	H	S
442	n-hexilo	Ph	Et	4-piridilo	H	O
443	n-hexilo	Br	Et	Ph	Br	O
444	n-hexilo	Br	Et	2-F Ph	Br	O
445	ciclopropilo	H	H	ciclopentilo	H	O
446	ciclopropilo	H	H	2,4-di-Cl Ph	H	O
447	ciclopropilo	H	H		H	O

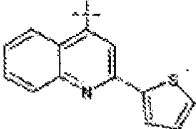
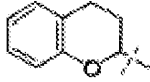
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
448	ciclopropilo	H	CH ₃	3-F Ph	H	O
449	ciclopropilo	H	CH ₃	3-F Ph	H	S
450	ciclopropilo	H	CH ₃		H	O
451	ciclopropilo	H	Et		H	O
452	ciclopropilo	H	n-propilo	4-CF ₃ Ph	H	O
453	ciclopropilo	H	isopropilo	Ph	H	O
454	ciclopropilo	H	isopropilo	3-piridilo	H	O
455	ciclopropilo	H	n-butilo	4-CF ₃ Ph	H	O
456	ciclopropilo	H	n-hexilo	Ph	H	O
457	ciclopropilo	H	n-hexilo	4-CF ₃ Ph	H	O
458	ciclopropilo	H	Ph	Ph	H	O
459	ciclobutilo	H	CH ₃	4-CF ₃ Ph	H	O
460	ciclobutilo	H	Et		H	O
461	ciclobutilo	H	Et		H	O
462	ciclobutilo	H	Et		H	O
463	ciclobutilo	H	Et		H	O
464	ciclobutilo	H	Et		H	O
465	ciclobutilo	H	4-F Ph		H	O
466	ciclobutilo	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	O

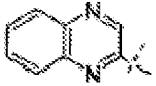
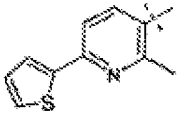
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
467	ciclobutilo	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	S
468	ciclopentilo	H	H	3-CF ₃ Ph	H	O
469	ciclopentilo	H	CH ₃	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
470	ciclopentilo	h	CH ₃	2,4-di-CF ₃ Ph	H	S
471	ciclopentilo	H	n-butilo		H	O
472	ciclopentilo	H	3-F Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
473	ciclopentilo	CH ₃	CH ₃	Ph	H	O
474	ciclopentilo	CH ₃	CH ₃	3,5-di-Cl Ph	H	O
475	ciclopentilo	CH ₃	CH ₃	Ph	H	S
476	ciclopentilo	Et	CH ₃	Ph	H	O
477	ciclopentilo	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
478	ciclopentilo	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
479	ciclohexilo	H	H	3-F Ph	H	O
480	ciclohexilo	H	H	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
481	ciclohexilo	H	H		H	O
482	ciclohexilo	H	CH ₃	n-propilo	H	O
483	ciclohexilo	H	CH ₃	n-propilo	H	S
484	ciclohexilo	H	CH ₃		H	O
485	ciclohexilo	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
486	ciclohexilo	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
487	ciclohexilo	H	CH ₃		H	O
488	ciclohexilo	H	Et		H	O
489	ciclohexilo	H	n-propilo	4-CF ₃ Ph	H	O
490	ciclohexilo	H	n-propilo	3-piridilo	H	O

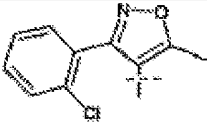
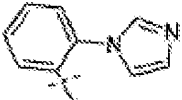
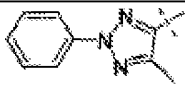
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
491	ciclohexilo	H	isopropilo	Ph	H	O
492	ciclohexilo	H	isopropilo	3-piridilo	H	O
493	ciclohexilo	H	n-butilo	3-Cl Ph	H	O
494	ciclohexilo	H	n-pentilo	3-Cl Ph	H	O
495	ciclohexilo	H	n-hexilo	4-CF ₃ Ph	H	O
496	ciclohexilo	H	4-F Ph	Ph	H	O
497	ciclohexilo	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	O
498	ciclohexilo	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	S
499	ciclohexilo	CH ₃	Et	3-piridilo	CH ₃	O
500	ciclohexilo	Et	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	Et	O
501	ciclohexilo	2-tienilo	i-Pr	3-piridilo	H	O
502	ciclohexilo	Cl	CH ₃	2,3-di-CH ₃ Ph	H	O
503	ciclohexilo	Cl	CH ₃	2,3-di-CH ₃ Ph	H	S
504	2-propenilo	H	H	CH ₃	H	O
505	2-propenilo	H	H	isopentilo	H	O
506	2-propenilo	H	H	ciclopentilo	H	O
507	2-propenilo	H	H	Ph	H	O
508	2-propenilo	H	H	Ph	H	S
509	2-propenilo	H	H	2-quinolinilo	H	O
510	2-propenilo	H	H		H	O
511	2-propenilo	H	CH ₃		H	O
512	2-propenilo	H	CH ₃	2,4-di-F Ph	H	O
513	2-propenilo	H	CH ₃	2,4-di-F Ph	H	S
514	2-propenilo	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
515	2-propenilo	H	Et	2-naftilo	H	O
516	2-propenilo	H	Et	2-naftilo	H	S

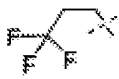
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
517	2-propenilo	H	Et		H	O
518	2-propenilo	H	Et		H	O
519	2-propenilo	H	n-propilo	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
520	2-propenilo	H	Ph	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
521	2-propenilo	H	4-F Ph	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
522	2-propenilo	CH ₃	Et		H	O
523	2-propenilo	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
524	2-propenilo	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	S
525	2-propenilo	Br	Et	3-CF ₃ Ph	Cl	O
526	2-isobutenilo	H	H	3-piridilo	Br	O
527	2-isobutenilo	H	H		H	O
528	2-isobutenilo	H	CH ₃	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
529	2-isobutenilo	H	CH ₃	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
530	2-isobutenilo	H	CH ₃	4-(CF ₃ O) Ph	H	S
531	2-isobutenilo	H	n-butilo	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
532	2-isobutenilo	H	n-butilo	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
533	2-isobutenilo	H	n-butilo	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
534	2-isobutenilo	H	Ph	2-tienilo	H	O
535	2-isobutenilo	H	4-F Ph	Ph	H	O
536	2-isobutenilo	CH ₃ O	Ph	ciclohexilo	H	O
537	2-isobutenilo	CH ₃ O	Ph	3-F Ph	H	O
538	4-pentenilo	H	CH ₃	Ph	H	O
539	4-pentenilo	H	CH ₃	Ph	H	S
540	5-hexenilo	H	H	Ph	H	O
541	5-hexenilo	H	CH ₃	2-F Ph	H	O

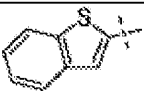
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
542	5-hexenilo	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
543	5-hexenilo	H	CH ₃		H	O
544	5-hexenilo	H	isopropilo	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
545	5-hexenilo	H	Ph	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
546	5-hexenilo	CH ₃ O	CH ₃	2-CH ₃ Ph	CH ₃ O	O
547	CH ₃ O	H	H	ciclobutilo	H	O
548	CH ₃ O	H	H	2,4-di-F Ph	H	O
549	CH ₃ O	H	H	(4-CH ₃) PhCH ₂	H	O
550	CH ₃ O	H	H	2-quinolinilo	H	O
551	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	O
552	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	S
553	CH ₃ O	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
554	CH ₃ O	H	CH ₃	2-furilo	H	O
555	CH ₃ O	H	CH ₃	2-furilo	H	S
556	CH ₃ O	H	CH ₃	2-tienilo	H	O
557	CH ₃ O	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃) tienilo)	H	O
558	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
559	CH ₃ O	H	n-propilo	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
560	CH ₃ O	H	4-F Ph	4-(CF ₃ O) Ph	H	O
561	CH ₃ O	Br	isobutilo	3-CF ₃ Ph	Br	O
562	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
563	EtO	3-F Ph	Et	ciclopentilo	H	O
564	EtO	H	H	CH ₃	H	O
565	EtO	H	H	CH ₃	H	S
566	EtO	H	H	3,4-di-CH ₃ Ph	H	O
567	EtO	H	CH ₃	n-propilo	H	O

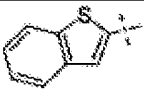
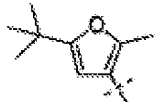
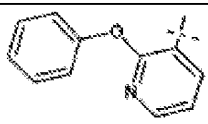
(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
568	EtO	H	CH ₃	ciclobutilo	H	O
569	EtO	H	CH ₃	cicloheptilo	H	O
570	EtO	H	CH ₃	cicloheptilo	H	S
571	EtO	H	CH ₃		H	O
572	EtO	H	CH ₃	3,4-di-F Ph	H	O
573	EtO	H	CH ₃		H	O
574	EtO	H	n-butilo	2-tienilo	H	O
575	EtO	H	Ph	2-tienilo	H	O
576	EtO	CH ₃	CH ₃	4-Br Ph	H	O
577	EtO	Cl	CH ₃	n-hexilo	H	O
578	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	O
579	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	S
580	EtO	Cl	n-butilo	Ph	Cl	O
581	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	O
582	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	S
583	(i-Pr)O	H	H	3,5-di-Cl Ph	H	O
584	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
585	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	O
586	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	S
587	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
588	(i-Pr)O	H	isopropilo	4-Br Ph	H	O
589	(i-Pr)O	H	4-F Ph	3,4-di-F Ph	H	O
590	(i-Pr)O	CH ₃	Et	2-tienilo	H	O
591	(i-Pr)O	CH ₃ CO	Et	2-tienilo	CH ₃ CO	O
592	(i-Pr)O	Cl	3-F Ph	2,4-di-F Ph	Cl	O

(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
593	n-BuO	H	H	ciclopentilo	H	O
594	n-BuO	H	H	ciclooctilo	H	O
595	n-BuO	H	H	ciclooctilo	H	S
596	n-BuO	H	Et	ciclooctilo	H	O
597	n-BuO	H	Et	Ph	H	O
598	n-BuO	H	Et	2,4-di-F Ph	H	O
599	n-BuO	H	Et	PhOCH ₂	H	O
600	n-BuO	H	isopropilo	ciclooctilo	H	O
601	n-BuO	H	n-hexilo	ciclooctilo	H	O
602	n-BuO	CH ₃	CH ₃	3,5-di-F Ph	H	O
603	n-BuO	PrCO	Et	3,5-di-CH ₃ Ph	H	O
604	n-BuO	Br	Ph	ciclocotilo	Br	O
605	(n-pentil)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
606	(n-pentil)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	S
607	(n-pentil)O	H	CH ₃	2-naftilo	H	O
608	(n-pentil)O	H	CH ₃		H	O
609	(n-hexil)O	H	CH ₃	ciclopropilo	H	O
610	(n-hexil)O	H	CH ₃	n-pentilo	H	O
611	(n-hexil)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
612	(n-hexil)O	H	CH ₃	2-naftilo	H	O
613	(i-hexil)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	O
614	(i-hexil)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	S
615	CO ₂ H	H	H	3,5-di-Cl Ph	H	O
616	CO ₂ H	H	CH ₃	3,5-di-Cl Ph	H	O
617	CO ₂ H	H	propilo	Ph	H	O
618	CO ₂ H	H	propilo		H	O
619	CO ₂ H	H	CH ₃	Ph	H	O

(continuação)

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
620	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
621	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
622	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	3,5-di-Cl Ph	H	O
623	CO ₂ H	CH ₃	isopropilo	3-Br Ph	H	O
624	CO ₂ H	CH ₃	isopropilo	3-Br Ph	CH ₃	O
625	CO ₂ H	CH ₃	4-F Ph	propilo	H	O
626	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	H	O
627	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	Et	O
628	CO ₂ H	Et	CH ₃	4-F Ph	Et	O
629	CO ₂ H	Et	propilo	Ph	H	O
630	CO ₂ H	Et	propilo	Ph	H	S
631	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-furilo	H	O
632	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-furilo	H	S
633	CO ₂ H	3-Br Ph	Ph	2-tienilo	H	O
634	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-Cl Ph	H	O
635	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-piridilo	H	O
636	CO ₂ H	n-PrCO	H		H	O
637	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl-Ph	H	O
638	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl-Ph	n-PrCO	O
639	CO ₂ H	n-pentilCO	Ph	3-Cl-Ph	H	O

Um sal de um composto de fórmula estrutural I pode ser preparado *in situ* durante os passos de isolamento e purificação finais de um composto ou fazendo reagir em separado o composto purificado na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e subsequente

isolamento do sal assim obtido. De igual modo, no caso do composto de fórmula estrutural I possuir um radical ácido carboxílico (v.g., $R = H$), então é possível preparar um sal de um composto de fórmula estrutural I fazendo reagir em separado esse composto com uma base orgânica ou inorgânica e isolando o sal assim formado. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" designa um sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico, que é relativamente não tóxico, de um composto da presente invenção (veja-se, v.g., Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66: 1-19, 1977).

Como sais representativos de compostos de fórmula estrutural I refere-se os sais não tóxicos convencionais e os sais de amónio quaternário que são formados, por exemplo, a partir de ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos por métodos bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, tais sais de adição de ácidos incluem acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, benzene-sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etano-sulfonato, fumarato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietano-sulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metano-sulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato e semelhantes.

Como sais de bases refere-se, por exemplo, sais de metais alcalinos, tais como sais de potássio e de sódio, sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio

e de magnésio e sais de amónio com bases inorgânicas, tais como diciclo-hexilamina e N-metil-D-glucamina. Além disso, grupos básicos que possuem átomos de azoto na base conjugada também podem ser quaternizados com agentes, tais como halogenetos de alquilos inferiores, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, de etilo, de propilo e de butilo; sulfatos de dialquilo, tais como sulfato de dimetilo, dietilo e dibutilo; e sulfato de diamilo, halogenetos de cadeia longa, tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, de laurilo, de miristilo e de estearilo; halogenetos de aralquilo, tais como brometos de benzilo e de fenetilo e semelhantes.

Os ésteres de fórmula estrutural I da presente invenção são ésteres farmacêuticamente aceitáveis e não tóxicos, por exemplo, ésteres alquílicos, tais como o éster metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico ou pentílico. Também podem ser utilizados ésteres suplementares, tais como, por exemplo, éster metílico ou fenil-alquilo (C_1-C_5). O composto de fórmula estrutural I pode ser esterificado por diversos procedimentos convencionais, incluindo fazendo reagir o anidrido, ácido carboxílico ou cloreto de ácido adequado com o grupo álcool do composto de fórmula estrutural I. é possível efectuar a reacção do anidrido adequado com o álcool na presença de uma base para promover a acilação, tal como 1,8-bis[dimetilamino]-naftaleno ou N,N-dimetilaminopiridina. É possível efectuar a reacção de um ácido carboxílico adequado com o álcool na presença de um agente de desidratação, tal como diciclo-hexilcarbodiimida, 1-[3-dimetilaminopropil]-etilcarbodiimida ou outros agentes de desidratação solúveis em água, os quais são utilizados

para promover a reacção por meio da remoção de água, e facultativamente de um catalisador de acilação. A reacção de esterificação também ser efectuada utilizando o ácido carboxílico adequado na presença de anidrido trifluoroacético e, facultativamente, de piridina, ou na presença de N,N-carbonildiimidazole com piridina. A reacção de um cloreto de ácido com o álcool pode ser efectuada com um catalisador de acilação, tal como 4-DMAP ou piridina.

É do conhecimento de um especialista na matéria os passos para efectuar com sucesso estes métodos de esterificação de álcoois bem como de outros métodos.

Além disso, pode ser necessário proteger e desproteger os grupos sensíveis ou reactivos no composto de fórmula estrutural durante qualquer um dos métodos anteriores para a preparação de ésteres. De um modo geral, os grupos protectores podem ser adicionados e removidos por métodos convencionais bem conhecidos na especialidade (veja-se, v.g., T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nova Iorque, (1999)).

Os compostos de fórmula estrutural podem possuir um ou vários centros assimétricos, em função da localização e da natureza dos diversos substituintes desejados. Os átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (*R*) ou (*S*). Como isómeros preferidos refere-se aqueles com a configuração absoluta que produza o composto de fórmula estrutural I, o qual possua a actividade biológica mais desejável. Em alguns casos, a assimetria também pode estar presente devido à rotação restrita em torno de um determinado eixo, por exemplo, a

ligação central que une dois anéis aromáticos dos compostos especificados.

Os substituintes num anel também podem estar presentes sob a forma cis ou trans e um substituinte numa ligação dupla pode estar presente sob a forma Z ou E.

Pretende-se que todos os isómeros (incluindo enantiómeros e diastereómeros), quer por natureza dos centros assimétricos quer por rotação restrita conforme descrito antes, enquanto isómeros separados, puros ou parcialmente purificados ou suas misturas racémicas, pertençam ao âmbito da presente invenção. A purificação dos referidos isómeros e a separação das referidas misturas isoméricas podem ser conseguida por técnicas convencionais conhecidas na especialidade.

O processo particular que se irá utilizar na preparação dos compostos da presente invenção depende do composto específico desejado. Factores como a selecção do radical X específico e dos substituintes específicos possíveis nas várias localizações da molécula, desempenham um papel importante no caminho que se irá seguir para a preparação dos compostos específicos da presente invenção. Esses factores são facilmente reconhecidos pelos especialistas na matéria.

De um modo geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados recorrendo a técnicas convencionais conhecidas na especialidade e por processos conhecidos análogos. Os compostos de fórmula estrutural I podem ser sintetizados geralmente de acordo com os esquemas 1, 2 e 3 de reacção. Os esquemas 1 e 2 de reacção ilustram a preparação de intermediários que são acoplados no esquema 3

de reacção para se obter os compostos de fórmula estrutural I.

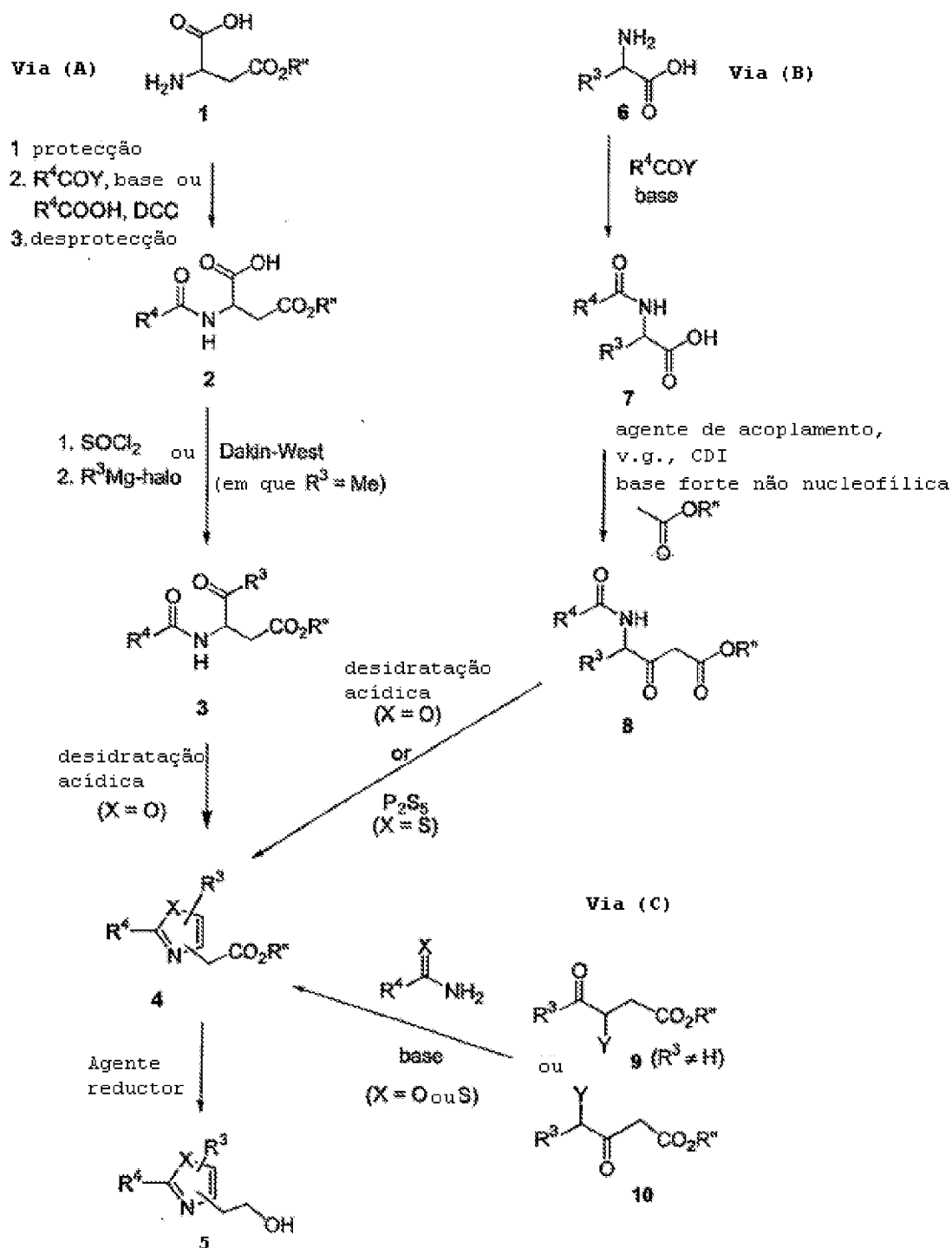
A via (a) do esquema 1 de reacção proporciona um método para a preparação dos compostos 4 e 5, em que o símbolo R'' representa um grupo alquilo (C_1-C_6) inferior ou benzilo, o símbolo R^3 não representa um átomo de H e o símbolo X representa um átomo de O. O primeiro passo ilustra a protecção do grupo ácido de um derivado aspartato do composto 1, comercialmente disponível, por métodos bem conhecidos na especialidade, tais como, por exemplo, por formação de um éster silílico, e subsequente reacção de N-acilação com o derivado R^4 -ácido adequado, R^4COY , em que o símbolo Y representa um grupo removível, tal como halogéneo. A seguir, o composto é desprotegido por métodos bem conhecidos na especialidade, tais como, por exemplo, no caso do éster silílico, por processamento aquoso para se obter o composto 2. Em alternativa, a reacção de condensação da forma protegida do composto 1 com um ácido carboxílico livre, tal como R^4COOH , na presença de um reagente de desidratação, tal como DCC ou EDCI, também proporciona o composto 2. O composto 2 pode então ser convertido no composto 3, em que o símbolo R^3 possui as significações definidas para os compostos de fórmula estrutural I, por diversos métodos. Por exemplo, um tal método, no caso de o símbolo R^3 representar Me, é a bem conhecida reacção de Dakin-West, a qual é tipicamente efectuada utilizando anidrido acético e piridina. No caso de o símbolo R^3 representa outro grupo que não seja um átomo de hidrogénio, é possível converter o composto 2 num cloreto de ácido com um reagente, tal como cloreto de tionilo, e depois fazer reagir com um reagente de Grignard,

tal como R^3Mg -halogéneo, para se obter o composto 3. Há outros métodos para a formação de cetonas do composto 3 a partir de ácidos e de derivados de ácidos que também podem ser utilizados, por exemplo, utilizando amidas Weinreb, as quais são do conhecimento dos especialistas na matéria. Efectua-se então a reacção de ciclização do composto 3 sob condições acídicas de desidratação utilizando, por exemplo, oxiclureto de fósforo ou uma mistura de ácido sulfúrico e de anidrido acético, geralmente sob aquecimento, para se obter o composto 4, em que o símbolo X representa um átomo de O e o grupo R^3 está ligado na posição 5.

É do conhecimento dos especialistas na matéria que o composto 4, e por tal motivo o composto 5, podem existir em duas formas regioisoméricas relativamente ao ponto de ligação dos grupos R^3 , CH_2CO_2R'' e CH_2CH_2OH . Utilizando a via (B), é possível preparar o composto 4, em que o grupo R^3 está ligado na posição 4 e a cadeia lateral carboximetilo está ligada na posição 5, isto é, os grupos estão em posições inversas relativamente à via (A). Na via (B), é possível efectuar a acilação de um aminoácido comercialmente disponível, composto 6, sob condições básicas, por exemplo, com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, com um derivado R^4 -ácido adequado (v.g., R^4COY), em que o símbolo Y representa um grupo removível, tal como cloro, para proporcionar o produto 7 N-acilado. O composto 7 pode então ser acoplado com um éster de ácido acético na presença de uma base forte não nucleofílica para se obter o cetoéster 8, em que o símbolo R'' representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou benzilo. A reacção de ciclização do composto 8 utilizando um reagente de desidratação, tal como

POCl_3 , proporciona o composto 4, em que o símbolo X representa um átomo de O e o grupo R^3 está ligado na posição 4. A reacção do composto 8 com um reagente nucleofílico S, tal como P_2S_5 , em solventes, tais como piridina ou acetonitrilo/trietilamina, sob aquecimento se necessário, proporciona o composto 4, em que o símbolo X representa um átomo de S e o grupo R^3 está ligado na posição 4.

A via (C) do esquema 1 de reacção ilustra a preparação do composto 4 a partir de cetoésteres 9 ou 10, em que o símbolo Y representa um grupo removível, tal como halogéneo, e o símbolo R'' representa um grupo alquilo (C_1 - C_6) ou benzilo. O composto 4 pode então ser reduzido para o composto 5 utilizando agentes de redução, tais como hidreto de alumínio-lítio, boro-hidreto de lítio ou outros hidretos dadores adequados, sob condições bem conhecidas na especialidade.

Esquema 1 de reacção

O esquema 2 de reacção ilustra a conversão de hidroxicetona 11, comercialmente disponível, num derivado 12

protegido, por reacção com R^7-Y na presença de uma base, em que o símbolo R^7 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com fenilo ou oxo, trialquil (C_1-C_6)-sililo, arilalquilsililo ou COR^8 , o símbolo R^8 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com alquilo (C_1-C_6), halogéneo ou nitro e o símbolo Y representa um grupo removível. O termo "trialquil (C_1-C_6)-sililo" designa três grupos alquilo, seleccionados independentemente, de cadeia linear ou ramificada que possuem entre um e cerca de seis átomos de carbono, cada um dos quais está ligado a silício e inclui grupos, tais como trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo e semelhantes. O termo "arilalquilsililo" designa pelo menos um grupo fenilo ou fenilo substituído ligado a um átomo de silício, que possui um número adequado de grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um a cerca de seis átomos de carbono, cada um dos quais também ligado ao átomo de silício, e inclui grupos, tais como *t*-butildifenilsililo, metildifenilsililo, dimetilpentafluorofenilsililo e semelhantes. O termo "grupo removível" compreende halogenetos, tais como átomos de I, Br ou Cl; carboxilatos, tais como acetatos e trifluoroacetatos e sulfonatos de arilo e de alquilo, tais como metano-sulfonatos (mesilatos) e *p*-tolueno-sulfonatos (tosilatos) e quejandos.

Efectua-se a reacção de substituição do composto 12 com o grupo R^2 (tal como descrito na fórmula estrutural I), por meio de, por exemplo, uma reacção com uma fonte de átomos de halogéneo electrofílicos ou uma reacção de Friedel-Crafts na presença de um ácido de Lewis e de R^2-Y , em que o símbolo Y possui as significações definidas antes,

para se obter uma cetona 13 substituída. Em alternativa, é possível fazer reagir um composto halogenado preparado deste modo (por exemplo, substituído com um átomo de bromo ou de iodo) com diversos parceiros de acoplamento com um catalisador metálico, utilizando complexos e compostos de elementos, tais como paládio e níquel, bem conhecidos pelos especialistas na matéria, para se obter uma cetona 13 ainda mais substituída. Como exemplos de tais catalisadores refere-se tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) e [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II) e compostos de níquel(0) e níquel(II) idênticos; e como exemplos de parceiros de acoplamento refere-se ácidos e ésteres borónicos (o bem conhecido acoplamento de Suzuki, que tem lugar em solventes, tais como tolueno, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio) e derivados organometálicos, tais como reagentes de Grignard, derivados organo-zinco (acoplamento de Negishi) e derivados organo-estanho (acoplamento de Stille), cujas condições de reacção são bem conhecidas. Além do mais, tais compostos halogenados podem ser acoplados com aminas secundárias, tais como piperidina, utilizando catalisadores de paládio ou níquel semelhantes (acoplamento de Hartwig ou Buchwald) para se obter as cetonas 13 ainda mais substituídas.

Fazendo reagir ainda o composto 13 com uma fonte de halogéneo ou com R^5-Y , (em que o símbolo R^5 possui as significações definidas na fórmula estrutural I), em condições idênticas, obtém-se o composto 14 dissustituído. É possível utilizar a reacção de Wittig, ou a variante Homer-Emmons-Wadsworth, todas elas bem conhecidas na especialidade, para converter o composto 14 no composto 15. Por exemplo, a reacção do composto 14 com um

trialquilfosfonoacetato, em que o símbolo R'' representa um alquilo inferior e o símbolo R possui as significações definidas na fórmula estrutural I, na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio, proporciona o composto 15. De igual modo, é possível converter o composto 13 no composto 15, em que o símbolo R^5 representa um átomo de H.

Independentemente da mistura isomérica de isómeros do composto 15 produzidos na reacção, quer os isómeros (E ou Z) quer uma mistura de ambos, podem ser convertidos no composto 17 correspondente por hidrogenação ou redução catalítica com um reagente hidreto que seja capaz de efectuar uma adição 1,4 (conjugado), que são do conhecimentos dos especialistas na matéria. Esta via é particularmente vantajosa para a preparação do composto 17 no caso em que o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio.

O composto 17, em que o símbolo R^1 representa COOR, pode ser preparado por meio de reacções de condensação convencionais, por exemplo, por meio da conhecida reacção de Knoevenagel. Em tais casos, é possível fazer reagir a cetona 13 ou 14 com um parceiro de acoplamento adequado com um hidrogénio activo, sob influência de reagentes acídicos, tais como tetracloreto de titânio, ou reagentes básicos, tais como piperidina, em solventes adequados. O produto 15b (composto 15 em que o símbolo R^1 representa COOR) pode ser reduzido para se obter o composto 17b (composto 17 em que o símbolo R^1 representa COOR), o qual pode ainda ser submetido a alquilação com outro grupo R^1 na presença de uma base, ser hidrolisado e ser descarboxilado para se obter o composto 17d (composto 17 em que o símbolo R^1 representa um outro grupo que não COOR e o símbolo R

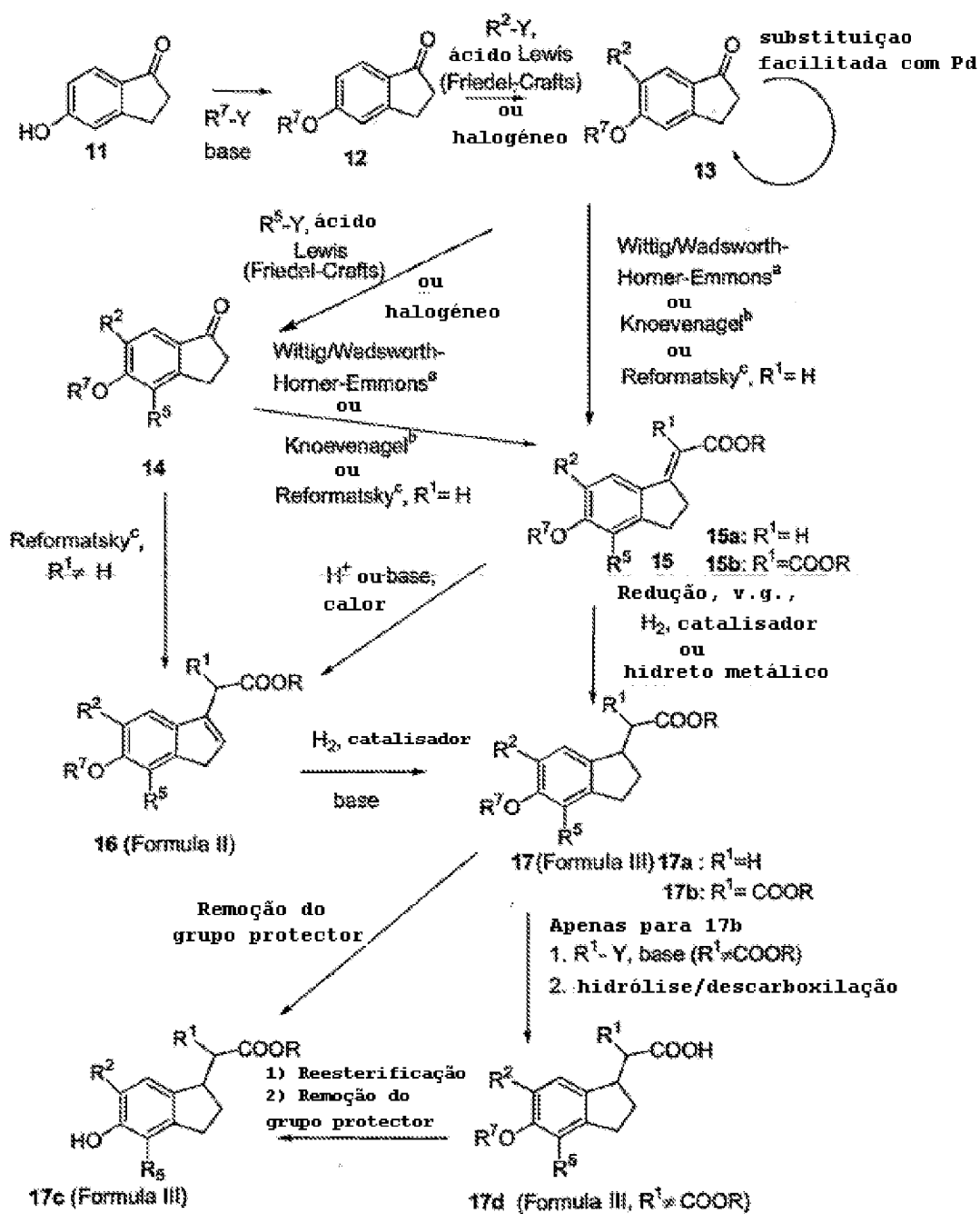
representa um átomo de H). A reacção de reesterificação do composto 17d e a remoção do grupo protector R^7 permitiria obter o composto 17c. A reacção de reesterificação pode ser efectuada em condições convencionais utilizando a conhecida esterificação de Fisher, por tratamento com um ácido e com um álcool ou por reacção com reagentes diazoalquilo ou com espécies electrofílicas, tais como, por exemplo, iodeto de metilo ou sulfato de dimetilo. O composto 17, em que o símbolo R^1 representa alcoxi, pode ser preparado por uma reacção de condensação idêntica da cetona 14 ou 14 com um éster enólico silicado de fórmula estrutural $R^1CH=C(OR'')O$ -alquilsililo, em que o símbolo R^1 representa alcoxi, sob a influência de reagentes acídicos, tais como tetracloreto de titânio, e subsequente redução do composto intermediário 15, em que o símbolo R^1 representa alcoxi, na presença de hidrogénio e de um catalisador, tal como descrito antes.

Uma reacção de acoplamento convencional do composto 13 ou 14 por via da reacção de Reformatsky proporciona o composto 16 (fórmula estrutural II), em que o símbolo R^1 representa alquilo, ou o composto 15, em que o símbolo R^1 representa um átomo de H. Condensa-se a cetona com um reagente organo-zinco adequado, preparado *in situ* a partir de Zn e de R^1CHYCO_2R , em que o símbolo Y representa halogéneo. Os compostos α -halogéneo-éster de fórmula estrutural R^1CHYCO_2R estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por reacção de halogenação de compostos $R^1CH_2CO_2R$, disponíveis comercialmente, por métodos bem conhecidos pelos especialistas na matéria.

A reacção de conversão do composto 16 no composto 17 pode ser efectuada sob condições de hidrogenação

convencionais, por exemplo, Pd/C e hidrogénio; e a desprotecção do composto 17, em que o símbolo R^7 representa um grupo protector, para se obter o composto 17c, em que o símbolo R^7 representa um átomo de H, pode ser efectuada por métodos convencionais. Por exemplo, no caso do símbolo R^7 representar um grupo alquilo (v.g., metilo), então o composto 17a pode ser preparado por clivagem nucleofílica com um reagente, tal como um tiolato de um metal alcalino. Em alternativa, o composto 17, em que o símbolo R^7 representa metilo, pode ser convertido no composto 17c por reacção com um ácido de Lewis, tal como bromoborano. No caso de o símbolo R^7 representar benzilo, então o composto 17 pode ser convertido no composto 17c sob condições de hidrogenação, as quais tem lugar, tipicamente, utilizando um catalisador, tal como paládio. Há outras condições para a remoção do grupo protector representado pelo símbolo R^7 a partir do composto 17, em que o símbolo R^7 representa um outro grupo que não hidrogénio para se preparar o composto hidroxilado 17c, que dependem do grupo protector específico seleccionado entre grupos bem conhecidos pelos especialistas na matéria.

Esquema 2 de reacção



Notas:

a. $R''O)_2P(=O)CHR^1COOR$, em que $R^1 = H$, base forte

b. R^1CH_2COOR , em que $R^1 = COOR$, catálise ácida ou básica

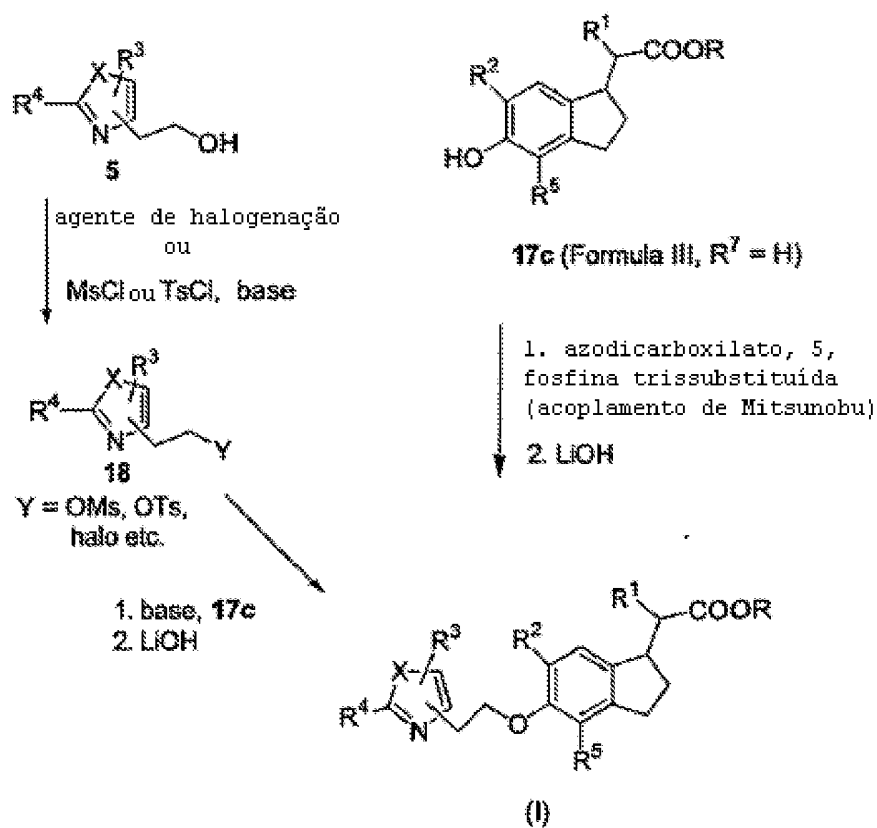
c. $R^1CHBrCO_2R$, Zn

O passo final para a preparação de compostos de fórmula estrutural I está ilustrado no esquema 3 de reacção. Efectua-se o acoplamento do álcool 5 (a partir do esquema 1 de reacção) com hidroxindano 17c (a partir do esquema 3 de reacção) por acoplamento de Mitsunobu, auxiliado por um reagente azodicarboxilato, tal como DEAD, e por uma fosfina, tal como trifenilfosfina, para se obter os compostos de fórmula estrutural I. Em alternativa, converte-se o grupo hidroxil do álcool 5 num grupo removível, tal como halogéneo, tosilato (OTs) ou mesilato (OMs), por reacção com um agente de halogenação, tal como cloreto de tionilo ou CCl_4 /trifenilfosfina, ou por reacção com um composto Y-halogéneo, em que o símbolo Y representa um grupo tosilato (Ts) ou mesilato (Ms), na presença de uma base, para se obter o composto 18. É possível efectuar a reacção do composto 18 com o composto 17c na presença de uma base para se obter os compostos de fórmula estrutural I.

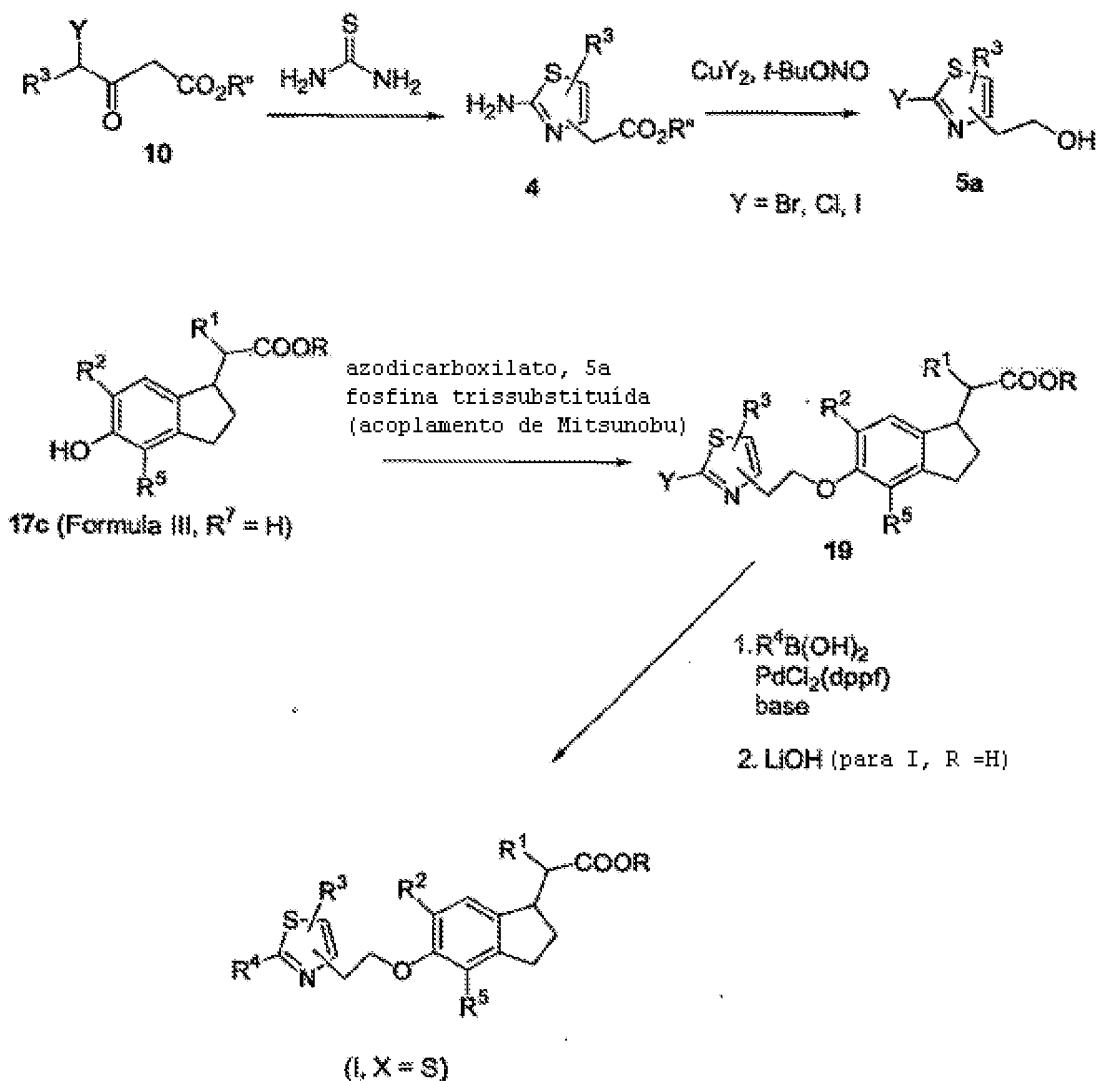
Os compostos de fórmula estrutural I, em que o símbolo R representa um grupo alquilo, podem ser convertidos em compostos de fórmula estrutural I, em que o símbolo R representa um átomo de H, por tratamento com uma base (v.g., KOH) num solvente adequado (v.g., metanol, THF ou água ou suas misturas), sob aquecimento. Em alternativa, esta conversão pode ser efectuada por reacção com um nucleófilo, tal como iodeto ou cianeto, num solvente adequado, tal como piridina. Além disso, no caso de o símbolo R representar um grupo benzilo, então a clivagem de compostos de fórmula estrutural I, em que o símbolo R representa um átomo de H, pode ser efectuada por

hidrogenólise, recorrendo a métodos bem conhecidos na especialidade.

Esquema 3 de reacção



No esquema 3a de reacção está ilustrada uma via alternativa para os compostos de fórmula estrutural, a qual é útil no caso de o símbolo X representar um átomo de S e o grupo R^4 possuir um ou vários substituintes R^6 que sejam instáveis nas condições de reacção dos esquemas 1 ou 2.

Esquema 3a de reacção

No esquema 3a, um composto 2-aminotiazole **4** pode ser preparado utilizando tiourea (idêntico à via C do esquema 1 de reacção) e depois convertido num 2-halogéneo-tiazole **5a**, conforme ilustrado antes (Erlenmeyer *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 28: 362-363, 1945). É possível efectuar um acoplamento de Mitsunobu do composto **5a** por um método

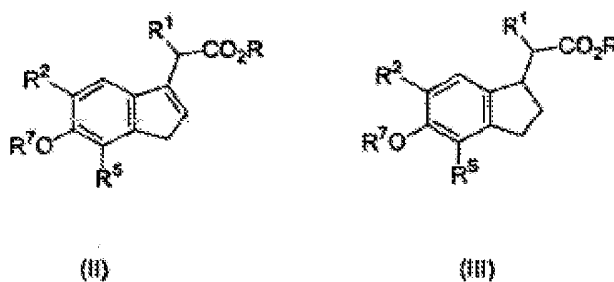
análogo ao esquema 3 de reacção e o produto 19 é então processado por reacção de acoplamento cruzado catalisada com paládio para introduzir o substituinte R^4 . Por hidrólise, conforme descrita no esquema 3 de reacção, obtém-se os compostos de fórmula estrutural I, em que o símbolo R representa um átomo de H.

Os esquemas de reacção seguintes são ilustrados pelos exemplos específicos descritos.

Os sais e ésteres da presente invenção podem ser facilmente preparados por processos químicos convencionais, tal como aqui descrito antes.

A invenção também diz respeito a novos compostos de fórmula estrutural II (composto 16) e compostos de fórmula estrutural III (compostos 17, incluindo os compostos 17a a 17d) ilustrados no esquema 2 de reacção. Estes compostos são úteis para a preparação dos compostos de fórmula estrutural I e são a seguir descritos em maior detalhe.

A presente invenção abrange os compostos de fórmula estrutural II,

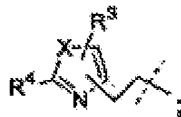


em que

os símbolos R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e X possuem as significações definidas na fórmula estrutural I e

o símbolo R^7 representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com fenilo ou

oxo, trialquil(C₁-C₆)-sililo, arilalquilsililo, COR⁸, COOR⁸ ou



o símbolo R⁸ representa um grupo alquilo(C₁-C₆) ou fenilo facultativamente substituído com alquilo(C₁-C₆), halogéneo ou nitro e seus sais.

O termo "trialquil(C₁-C₆)-sililo" designa três grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada, seleccionados independentemente e que possuem entre um e cerca de seis átomos de carbono, cada um dos quais ligado a um átomo de silício e compreende grupos, tais como trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo e semelhantes.

O termo "arilalquilsililo" designa pelo menos um grupo fenilo ou fenilo substituído ligado a um átomo de silício, com um número adequado de grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada seleccionados independentemente e que possuem entre um e cerca de seis átomos de carbono, cada um dos quais também ligado ao átomo de silício, e compreende grupos, tais como *t*-butildifenilsililo, metildifenilsililo, dimetilpentafluorofenilsililo e semelhantes.

Os sais da presente invenção podem ser facilmente preparados por processos químicos convencionais, tais como os aqui descritos antes.

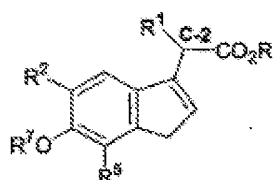
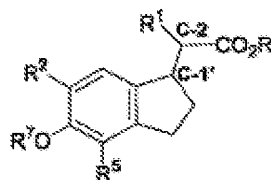
Cada um dos compostos de fórmula estrutural II e de fórmula estrutural III pode conter um ou vários centros assimétricos, dependendo da localização e da natureza dos diversos substituintes desejados. Os átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (R) ou (S). Como isómeros preferidos refere-se aqueles que

possuem uma configuração absoluta que produza o composto de fórmula estrutural II ou de fórmula estrutural III que seja útil para a preparação de compostos de fórmula estrutural I, os quais possuam a actividade biológica desejada. Em alguns casos, a assimetria também pode estar presente devido à rotação restrita em relação a uma determinada ligação, por exemplo, a ligação central que une dois anéis aromáticos dos compostos específicos.

Os substituintes num anel também podem estar presentes sob a forma de cis ou trans e um substituinte numa ligação dupla pode estar presente sob a forma Z ou E.

Pretende-se que todos os isómeros (incluindo enantiómeros e diastereómeros), quer por natureza dos centros assimétricos quer por rotação restrita conforme descrito antes, enquanto isómeros separados, puros ou parcialmente purificados ou suas misturas racémicas, pertençam ao âmbito da presente invenção. A purificação dos referidos isómeros e a separação das referidas misturas isoméricas podem ser conseguidas por técnicas convencionais conhecidas na especialidade, bem como por novos métodos aqui descritos.

Por exemplo, os compostos de fórmula estrutural II podem possuir um centro assimétrico (marcado como C-2 e C-1') o que pode originar enantiómeros e diastereómeros. No quadro 2 estão agrupados exemplos destes compostos e de outros compostos de fórmula estrutural II e de fórmula estrutural III, que são ilustrativos da presente invenção.

QUADRO 2**Exemplos Ilustrativos dos Compostos de Fórmula Estrutural****II e III****(II)****(III)**

Nº	Fórmula	configuração absoluta		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C1'				
1	II	R	---	H	H	H	CH ₃
2	III	R	R	H	H	H	CH ₃
3	II	R	---	Cl	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
4	III	R	S	Cl	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
5	II	S	---	H	H	H	CH ₃
6	III	S	S	H	H	H	CH ₃
7	II	R	---	CH ₃	H	H	CH ₃
8	III	R	R	CH ₃	H	H	CH ₃
9	II	S	---	CH ₃	H	H	CH ₃
10	III	S	R	CH ₃	H	H	CH ₃
11	II	R	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
12	III	R	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
13	II	S	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
14	III	S	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
15	II	R	---	CH ₃	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
16	III	R	R	CH ₃	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
17	II	S	---	CH ₃	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
18	II	R	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
19	III	R	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
20	II	S	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
21	III	S	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
22	II	R	---	CH ₃	CH ₃	H	PhCH ₂

(continuação)

N°	Fórmula	configuração absoluta		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C1'				
23	II	R	---	CH ₃	CH ₃ CO	H	PhCH ₂
24	II	S	---	CH ₃	2-tienilo	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
25	III	S	R	CH ₃	2-tienilo	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
26	II	S	---	CH ₃	Ph	H	CH ₃
27	II	R	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
28	II	S	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
29	III	S	S	CH ₃	Cl	H	CH ₃
30	II	R	---	CH ₃	Br	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
31	III	R	R	CH ₃	Br	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
32	II	S	---	CH ₃	Br	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
33	III	S	R	CH ₃	Br	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
34	II	S	---	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃
35	II	R	---	Et	H	H	CH ₃
36	III	R	R	Et	H	H	CH ₃
37	II	S	---	Et	H	H	PhCH ₂
38	III	S	S	Et	H	H	PhCH ₂
39	II	R	---	Et	H	H	t-Bu
40	II	S	---	Et	H	H	t-Bu
41	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
42	III	S	S	Et	CH ₃	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
43	II	R	---	Et	n-propilo	H	CH ₃
44	II	S	---	Et	Ph	H	CH ₃
45	II	S	---	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
46	III	S	R	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
47	II	S	---	Et	4-piridilo	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
48	III	S	S	Et	4-piridilo	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
49	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
50	II	R	---	Et	n-propilo	Cl	CH ₃
51	II	R	---	Et	Br	Br	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
52	III	R	R	Et	Br	Br	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
53	II	S	---	CF ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
54	II	S	---	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂

(continuação)

N°	Fór- mula	configu- ração absoluta		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C1'				
55	III	S	S	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
56	II	S	---	n-propilo	H	H	(i-Pr) ₃ Si
57	II	R	---	n-propilo	PrCO	PrCO	t-Bu
58	II	R	---	n-propilo	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
59	III	R	R	n-propilo	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
60	II	S	---	isopropilo	CH ₃	H	CH ₃
61	III	S	R	isopropilo	CH ₃	H	CH ₃
62	II	R	---	isopropilo	n-hexilo	H	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
63	III	R	S	isopropilo	n-hexilo	H	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
64	II	S	---	n-butilo	H	H	PhCH ₂
65	II	S	---	n-butilo	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
66	III	S	S	n-butilo	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
67	II	R	---	n-butilo	Cl	H	CH ₃
68	II	R	---	n-pentilo	Cl	Cl	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
69	II	S	---	n-pentilo	2-tienilo	2-tienilo	CH ₃
70	III	S	S	n-pentilo	2-tienilo	2-tienilo	CH ₃
71	II	R	---	n-hexilo	CH ₃ CO	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
72	III	R	S	n-hexilo	CH ₃ CO	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
73	II	R	---	n-hexilo	Ph	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
74	III	R	R	n-hexilo	Oh	H	Ph (CH ₃) ₂ Si
75	II	R	---	ciclopropilo	H	H	t-BuCO
76	II	S	---	ciclopropilo	CH ₃	H	(i-Pr) ₃ Si
77	II	S	---	ciclobutilo	H	H	CH ₃
78	III	S	S	ciclobutilo	H	H	CH ₃
79	II	S	---	ciclobutilo	Cl	Cl	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
80	II	R	---	ciclopentilo	CH ₃	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
81	III	R	S	ciclopentilo	CH ₃	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
82	II	S	---	ciclohexilo	Et	Et	CH ₃
83	II	R	---	ciclohexilo	2-tienilo	H	CH ₃ CO
84	II	R	---	ciclohexilo	Cl	H	CH ₃

(continuação)

N°	Fórmula	configuração absoluta		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C1'				
85	III	R	R	ciclohexilo	Cl	H	CH ₃
86	II	S	---	2-propenilo	H	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
87	II	R	---	2-propenilo	CH ₃	H	CH ₃ CO
88	II	S	---	2-isobutenilo	CH ₃ CO	H	CH ₃
89	II	S	---	5-hexenilo	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
90	II	S	---	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
91	III	S	R	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
92	II	R	---	CH ₃ O	3-F Ph	H	(4-CH ₃ O) PhCH ₂
93	II	S	---	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
94	III	S	R	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
95	II	R	---	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
96	III	R	R	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
97	II	S	---	(n-pentil)O	CH ₃	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
98	III	S	S	(n-pentil)O	CH ₃	H	t-Bu (CH ₃) ₂ Si
99	II	S	---	CO ₂ H	H	H	(4-CH ₃ O) PhCH ₂

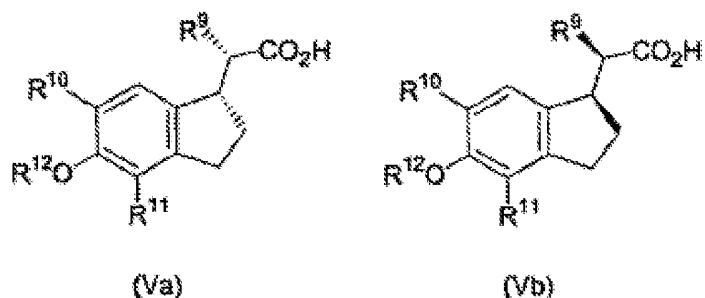
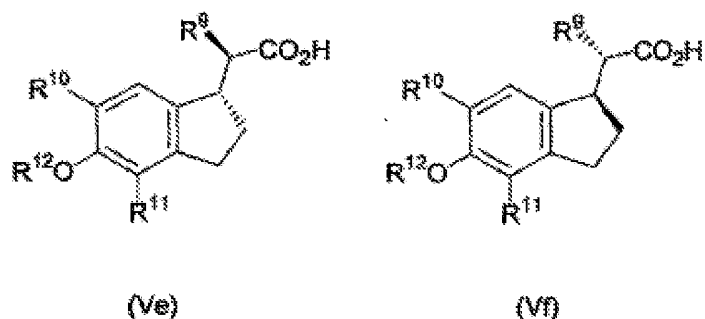
Na presente patente de invenção está descrito um processo aperfeiçoado para a preparação de compostos que possuem uma configuração isomérica específica no caso de se pretender essa configuração isomérica específica para o produto final de fórmula estrutural I. O processo aperfeiçoado proporciona esses compostos intermédios num excesso diastereomérico significativamente superior do que era anteriormente possível.

Anteriormente, por exemplo, na ausência de estereocontrolo durante o passo de hidrogenação do esquema 2 de reacção, a hidrogenação de um composto de fórmula estrutural II, em que o símbolo R¹ representa um grupo alquilo, podia produzir uma mistura desigual de produtos diastereoméricos de fórmula estrutural III, em que um par

de enantiómeros era favorecido devido a natureza assimétrica do material de partida. A separação de tais compostos pode ser efectuada por separação passo a passo dos pares enantioméricos, seguindo-se a resolução de cada um dos enantiómeros por cristalização ou por HPLC quiral. A resolução prévia do material de partida num enantiómero individual proporciona misturas enriquecidas num enantiómero individual, o qual pode ser separado do mesmo modo.

No entanto, no caso de se desejar um composto com uma configuração relativa específica, nomeadamente sob a forma *sin* (definida *infra*), então o rendimento é baixo quando o símbolo R^1 representa um grupo alquilo, devido às condições do passo de hidrogenação descritas na especialidade favorecerem os outros diastereómeros (isto é, *anti*).

As configurações isoméricas desejadas obtidas a partir deste processo aperfeiçoado estão sob a forma *sin*, em que, por exemplo, nos compostos de fórmula estrutural Va e Vb (ilustrados nos esquemas 4 e 5 de reacção), o grupo R^9 e o átomo de carbono 2'-metileno do anel ciclopentano estão ambos para baixo do plano ou estão ambas para cima do plano. Os diastereómeros *anti* são aqueles compostos em que, por exemplo, o grupo R^9 está para cima do plano e o grupo 2'-metileno está para baixo do plano. Este facto está melhor exemplificado nas figuras 1 e 2 a seguir apresentadas, em que as ligações com o rebordo sólido são utilizadas para indicar uma projecção da ligação para cima do plano e as ligações com o rebordo a tracejado são utilizadas para indicar uma projecção para baixo do plano.

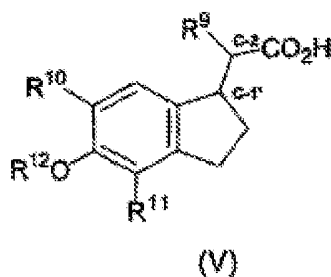
Figura 1. Diastereómero sin de fórmula estrutural V**Figura 2. Diastereómero anti de fórmula estrutural V**

O processo aperfeiçoado da presente invenção proporciona compostos sob a forma sin (fórmulas estruturais Va e Vb, tal como ilustrado na figura 1 e nos esquemas 4 e 5 de reacção) num excesso diastereomérico significativamente superior do que era normalmente possível.

Os compostos intermediários utilizados enquanto materiais de partida para este processo (composto IV dos esquemas 4 e 5 de reacção) estão relacionados com os compostos de fórmula estrutural II (composto 16) no esquema 2 de reacção, e podem ser preparados pelos mesmos métodos ou por métodos análogos. É possível fazer reagir estes intermediários sob determinadas condições para se obter compostos de fórmula estrutural V que estão relacionados com compostos de fórmula estrutural III (compostos 17 e 17a

do esquema 2 de reacção) ou para se obter directamente os compostos de fórmula estrutural I. No entanto, devido às restrições do processo aperfeiçoado, apenas determinados substituintes são adequados para se completar este processo.

Em conformidade, a presente invenção descreve um processo aperfeiçoado para a preparação de um composto de fórmula estrutural V substancialmente enriquecido na forma sin,



em que

o símbolo R^9 representa um grupo metoxi facultativamente substituído com átomos de flúor, alcoxi(C_2-C_6), alquilo(C_1-C_6) ou cicloalquilo(C_4-C_8), cada um dos quais facultativamente substituído com átomos de flúor, metilenodioxifenilo ou fenilo facultativamente substituído com um grupo R^{13} ;

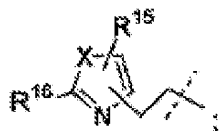
o símbolo R^{10} representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo metilo facultativamente substituído com átomos de flúor, oxo ou um grupo alquilo(C_2-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C_1-C_6), oxo, flúor ou com fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, piperazinilo ou

morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} ou

o símbolo R^{10} representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, piperazinilo ou morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} ;

o símbolo R^{11} representa um grupo halogéneo ou alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo;

o símbolo R^{12} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo facultativamente substituído com átomos de flúor ou oxo, alquilo (C_2-C_6) facultativamente substituído com fenilo, flúor ou oxo, triálquil (C_1-C_6)-sililo, arilalquilsililo, COR^{14} , $COOR^{14}$ ou



o símbolo R^{13} representa um átomo de flúor ou um grupo CF_3 , alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou alcoxi (C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor;

o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com alquilo (C_1-C_6) ou flúor;

o símbolo R^{15} representa um grupo metilo facultativamente substituído com átomos de flúor ou oxo ou

com fenil, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxanilo,

cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} ou

cicloalquilo (C_4-C_8) ou alquilo (C_2-C_6), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor, metoxi, alcoxi (C_2-C_6) facultativamente substituído com fenilo ou alcoxi (C_1-C_6), oxo ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxanilo,

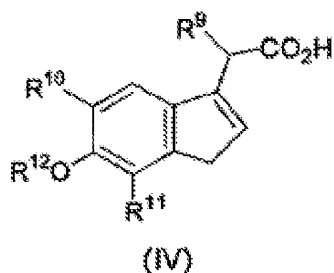
cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} ou

alquilo (C_1-C_6) que também pode ser substituído com cicloalquilo (C_4-C_8) ou com fenoxi que pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxano, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13}

ou

o símbolo R^{16} representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo,

quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiranilo, di-hidrobenzotiopiranilo ou 1,4-benzodioxanilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} ou com fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo ou fenoxi, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo R^{13} e o símbolo X representa um átomo de O ou S; que compreende a hidrogenação de uma mistura racémica ou do isómero óptico isolado de um composto de fórmula estrutural IV,



em que os substituintes possuem as significações definidas antes, na presença de uma fonte de hidrogénio, um catalisador e facultativamente na presença de uma base.

O termo "forma sin substancialmente enriquecida" designa uma percentagem pelo menos cerca de setenta por cento (70%) ou superior de um ou de ambos os compostos da configuração Va ou Vb. Isto é equivalente a pelo menos cerca de 40% de (excesso diastereomérico) do diastereómero sin. O excesso diastereomérico do diastereómero sin é calculado utilizando a fórmula seguinte:

$$\% \text{ de (sin)} = \frac{[\text{sin}] - [\text{anti}]}{[\text{sin}] + [\text{anti}]} \times 100 = \% \text{ sin diastereómero} - \% \text{ anti diastereómero}$$

em que

% de (sin) representa o excesso diastereomérico do diastereómero sin

[sin] representa a concentração do diastereómero sin

[anti] representa a concentração do diastereómero anti,

e em que

$$\% \text{ sin} + \% \text{ anti} = 100\%$$

Assim, um valor de 40% de do diastereómero sin é calculado a partir de uma mistura de 70% do diastereómero sin e 30% do diastereómero anti:

$$40\% \text{ de (sin)} = 70\% \text{ diastereómero sin} - 30\% \text{ diastereómero anti}$$

O termo "catalisador" designa qualquer catalisador de metal de transição bem conhecido na especialidade que promova reacções de hidrogenação (P.A. Chaloner, *Handbook of Co-ordination Catalisys in Organic Chemistry*, Butterworth, 1986) e compreende catalisadores homogéneos de hidrogenação. Um catalisador homogéneo é um catalisador que é pelo menos parcialmente solúvel no meio de reacção e que promove a redução de uma ligação dupla na presença de hidrogénio. Como exemplo de tais catalisadores refere-se $\text{CIRh}[\text{P}(\text{Ph})_3]_3$ (catalisador de Wilkinson), hexafluorofosfato de (1,5-cicloocatadieno)-tríciclo-hexilfosfinapiridino-irídio(I), hexafluorofosfato de (1,5-ciclo-octadieno)bis(metildifenilfosfina)-irídio(I) (catalisadores de Crabtree) e semelhantes.

O termo "base" designa uma substância com um valor de pK_b que seja suficiente para formar um sal *in situ* com um ácido carboxílico (veja-se, v.g., *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed., Jerry March, págs. 220-222). A base que

é utilizada nesta reacção pode ser qualquer base inorgânica ou orgânica e pode ser solúvel no meio de reacção. Como exemplos de tais bases refere-se mono-, di- e tri-(alquil(C₁-C₆))-aminas, tais como isopropil-amina, diisopropil-amina, trietilamina e semelhantes; aminas primárias suplementares, tais como, por exemplo, ciclohexanometilamina e etanolamina; aminas secundárias suplementares, tais como, por exemplo, morfolina e piperidina; e aminas terciárias suplementares, tais como, por exemplo, 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno e 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, bem como bases inorgânicas, tais como hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos e bases opticamente activas, tais como quinina, cinchonina ou (+)- ou (-)- α -metilbenzilamina.

Tais bases também compreendem, por exemplo, as bases quirais a seguir referidas, as quais são úteis para a resolução.

O termo "fonte de hidrogénio" designa qualquer meio de fornecer hidrogénio ao meio de reacção e compreende a utilização de gás de hidrogénio. A hidrogenação pode ser efectuada num intervalo largo de pressões de hidrogénio, isto é, num valor compreendido entre cerca da pressão atmosférica e cerca de 1000 psi e de preferência entre cerca de 20 psi e 100 psi. Como solventes de hidrogenação adequados refere-se, mas sem que isso constitua qualquer limitação, solventes próticos, tais como etanol, metanol, água, 2-propanol, *terc*-butanol, metil-celolve e semelhantes, e suas misturas ou facultativamente suas misturas com um solvente aprótico miscível, tal como THF,

de tal modo que o catalisador de hidrogenação, a base e o material de partida sejam pelo menos parcialmente solúveis.

A resolução dos derivados de ácido indano-acético de partida de fórmula estrutural IV ou dos derivados de ácido indano-acético de partida de fórmula estrutural V pode ser efectuada por métodos bem conhecidos na especialidade, por exemplo, utilizando bases opticamente activas enquanto agentes de resolução, tais como, por exemplo, uma base facilmente disponível, tal como quinina, cinchonina ou (+)- ou (-)- α -metilbenzilamina. A escolha da base irá depender das propriedades de solubilidade do sal formado, para que a resolução por recristalização diferencial possa ser realizada facilmente. Seleccionando bases com configuração absoluta oposta, é possível realizar a separação do sal de cada enantiómero. Por exemplo, para a variante ilustrada no esquema 4 de reacção, o enantiómero desejado IVc ou IVd pode ser separado e o isómero indesejado pode ser reciclado por racemização sob condições básicas no material de partida de fórmula estrutural IV.

Como solventes de cristalização adequados refere-se os solventes em que um sal diastereomérico de uma mistura é mais solúvel do que outro, permitindo dessa forma separá-los por recristalização. Como exemplos de tais solventes refere-se acetonitrilo, acetona, *t*-butanol, 2-propanol, etanol, metanol e semelhantes e suas misturas.

Como exemplos de ácidos minerais aquosos refere-se os ácidos inorgânicos normalmente utilizados, tais como o ácido clorídrico ou sulfúrico e semelhantes.

O processo pode ter lugar partindo de um racemato de fórmula estrutural IV (veja-se o esquema 4 de reacção) ou de um composto de fórmula estrutural V que possua a

configuração num átomo de carbono assimétrico que corresponda à configuração desejada para o produto final (veja-se o esquema 5 de reacção). Geralmente, é preferível iniciar com a configuração pura, apesar de ambos os processos proporcionarem a configuração desejada do produto final (V) na forma sin substancialmente enriquecida.

Uma variante deste processo está ilustrada no exemplo do esquema 4 de reacção e é constituída pelos passos de

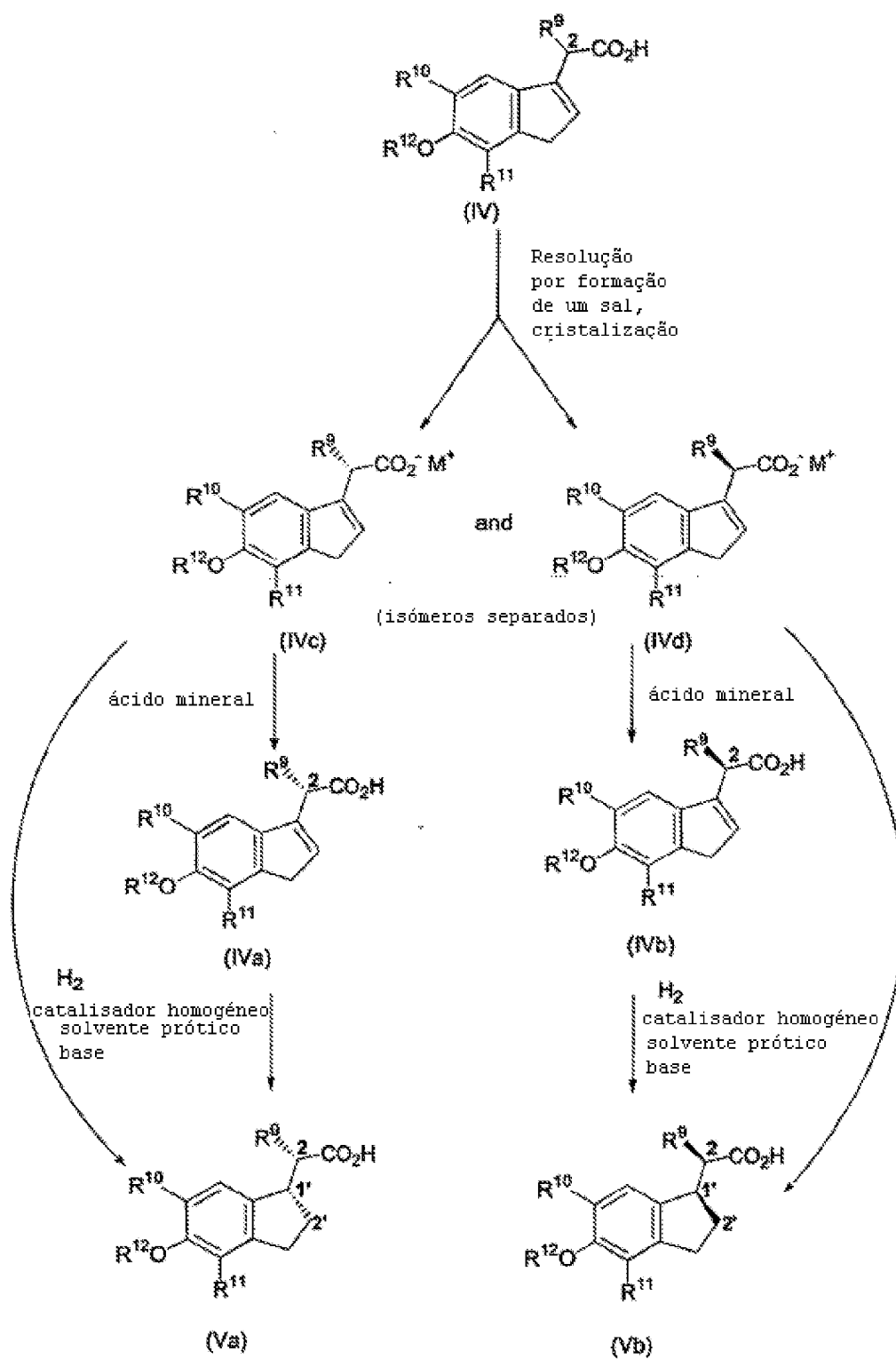
(1) formação dos sais diastereoméricos dos compostos IVc e IVd por tratamento com um agente de resolução básico adequado,

(2) separação dos sais diastereoméricos IVc e IVd por cristalização num solvente de cristalização adequado,

(3) libertação facultativa dos antípodas individuais IVa e IVb a partir dos sais separados por tratamento com um ácido mineral aquoso e

(4) redução dos sais diastereoméricos IVc e IVb separados ou dos antípodas individuais IVa e IVb por hidrogenação na presença de um catalisador homogéneo de hidrogenação, de um solvente adequado e de uma base, em que o símbolo M^+ representa um catião seleccionado entre um metal alcalino, um metal alcalino-terroso, amónio e mono-, di-, tri- ou quaternário alquil-amónio ou aralquilamónio e os símbolos R^9 a R^{12} possuem as significações definidas antes.

A pureza enantiomérica do produto Va e Vb irá corresponder respectivamente à pureza enantiomérica do isómero IVa e IVb utilizados, mas não irá incluir nenhuma quantidade substancial do outro diastereoisómero (anti).

Esquema 4 de reacção

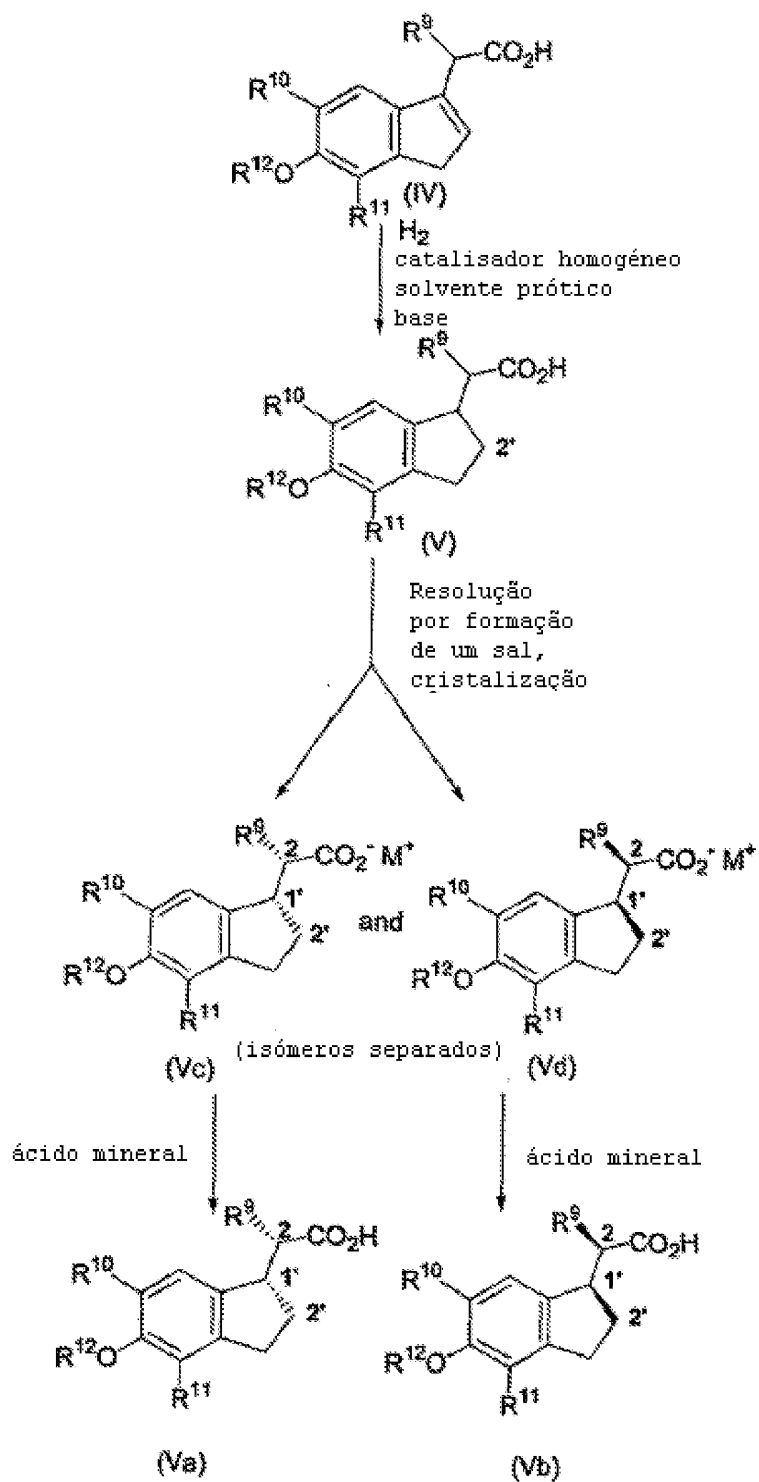
Uma segunda variante deste processo está ilustrada no esquema 5 de reacção é constituída pelos passos de

(1) redução do ácido indano-carboxílico de fórmula estrutural IV por hidrogenação na presença de um catalisador homogéneo de hidrogenação, de um solvente adequado e de uma base,

(2) formação de sais diastereoméricos dos compostos Vc e Vd por tratamento do composto V com um agente de resolução básico adequado,

(3) separação dos sais diastereoméricos Vc e Vd por cristalização num solvente de cristalização adequado e

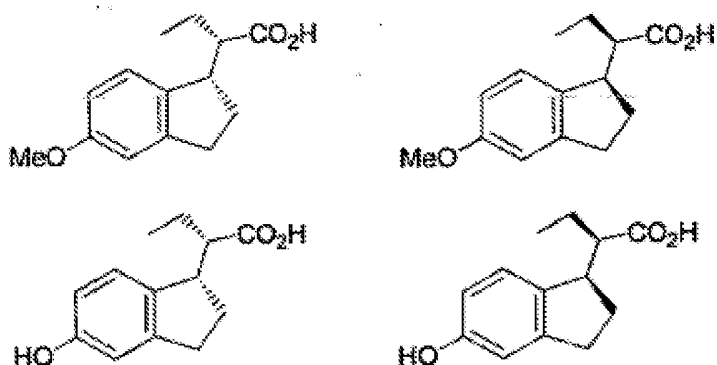
(4) libertação dos antípodas individuais Va e Vb a partir dos sais separados por tratamento com um ácido mineral aquoso.

Esquema 5 de reacção

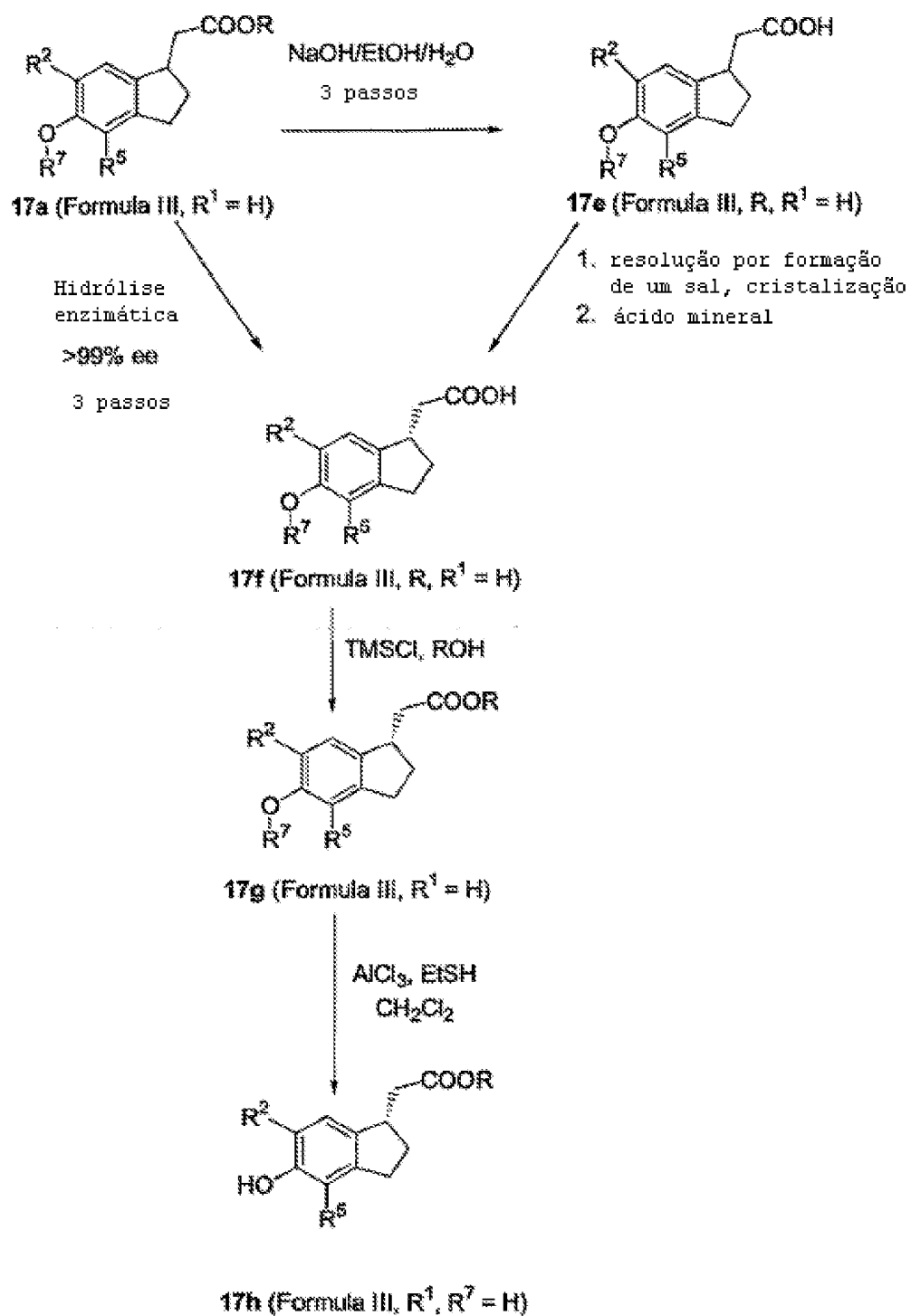
A resolução do racemato de compostos de fórmula estrutural IV ou V pode ser efectuada por métodos bem conhecidos na especialidade, tal como HPLC quiral, cristalização de derivados de sais quirais, de derivados de ésteres quirais e semelhantes.

É possível determinar a quiralidade absoluta dos compostos IVa, IVb, IVc, IVd, Va e Vb por diversos métodos que são do conhecimento dos especialistas na matéria. Os métodos de cristalografia por raios X podem proporcionar essa informação sob determinadas condições bem definidas. Por exemplo, a presença na célula unitária de cristalografia de outro componente cuja quiralidade é conhecida, tal como um agente ou auxiliar de resolução quiral sob a forma de um sal, de um complexo ou de um grupo ligado de um modo covalente, pode permitir tal cálculo. É possível utilizar um outro método conhecido na especialidade, a técnica de difusão de um átomo pesado, quando o composto que se pretende testar possui um átomo com uma massa suficiente (por exemplo, bromo ou iodo). Também é possível utilizar outros métodos que envolvem as propriedades ópticas e a utilização de luz polarizada num plano. Por exemplo, é do conhecimento de um especialista na matéria que técnicas tais como o dicroísmo circular podem ser aplicadas a uma determinada estrutura ou classe estrutural.

A seguir são apresentados, a título exemplificativo mas sem que isso constitua qualquer limitação, exemplos específicos de intermediários que podem ser preparados pelo processo da presente invenção e que podem ser utilizados para a preparação de compostos de fórmula estrutural I que possuem a mesma configuração absoluta.



Os compostos de fórmula estrutural III, em que o símbolo R^1 representa um átomo de H, também podem ser preparados de um modo opticamente activo por métodos descritos no esquema 6 de reacção. A resolução de um éster racémico **17a** (fórmula estrutural III, em que o símbolo R^1 representa um átomo de H) pode ser efectuada por hidrólise enzimática selectiva utilizando Amano Lipase PS para se obter o composto **17f**. Em alternativa, é possível efectuar a resolução do composto **17e**, o qual pode ser preparado por hidrólise do composto **17a**, por cristalização dos sais diastereoméricos formados com uma amina opticamente activa, por exemplo, (S)-(-)- α -metil-benzilamine, e subsequente regeneração do ácido carboxílico por tratamento do sal com um ácido mineral. A conversão posterior do composto **17f** nos intermediários **17g** e **17h** pode ser efectuada por métodos análogos aos descritos para a preparação do composto **17c** no esquema 2 de reacção: reesterificação e remoção do grupo protector R^7 .

Esquema 6 de reacção

Os compostos de fórmula estrutural I são eficazes para o tratamento de diabetes mellitus de tipo II (incluindo a

dislipidemia diabética associada e outras complicações diabéticas), bem como para diversas outras utilizações farmacêuticas a ela associadas, tais como hiperglicemia, hiper-insulinemia, deficiência na tolerância à glicose, deficiência à glicose em jejum, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X e resistência à insulina. Além disso, os compostos da presente invenção também são eficazes para a regulação do apetite e para a ingestão de alimentos em perturbações tais como obesidade, para o tratamento de doenças ateroscleróticas, hiperlipidemia, hipercolesteremia, níveis de HDL reduzidos, hipertensão, doenças cardiovasculares (incluindo aterosclerose, doença coronária, doença arterial coronária e hipertensão), doenças cerebrovasculares e doenças dos vasos periféricos e para o tratamento de lúpus, síndrome poliquística do ovário, carcinogênese e hiperplasia. Os compostos de fórmula estrutural I também são úteis para o tratamento de distúrbios psicológicos, por exemplo, relacionados com a diferenciação de células para produzir células de acumulação de lípidos, regulação da sensibilidade à insulina e níveis de glicose no sangue, as quais estão envolvidas, por exemplo, na função anormal das células β pancreáticas, tumores que segreguem insulina e/ou hipoglicemia de natureza autoimunitária devido a auto-anticorpos para a insulina ou auto-anticorpos para o receptor de insulina ou auto-anticorpos que são estimulador das células β pancreáticas, diferenciação de macrófagos que dá origem à formação de placas ateroscleróticas, resposta inflamatória, carcinogênese, hiperplasia, expressão gênica de adipócitos, diferenciação de adipócitos, redução da massa de células β pancreáticas, secreção de insulina,

sensibilidade dos tecidos à insulina, crescimento celular em lipossarcoma, doença poliquística dos ovários, anovulação crônica, hiperandrogenismo, produção de progesterona, esteroidogénese, stress oxidativo e potencial redox em células, produção de sintase de óxido nítrico (NOS), níveis elevados de γ -glutamyl-transpeptidase, de catalase, de triglicéridos plasmáticos e de colesterol HDL e LDL e semelhantes.

Como compostos de fórmula estrutural I particularmente úteis da presente invenção refere-se aqueles que são eficazes para baixar a concentração de glicose no sangue e os níveis de triglicéridos séricos e aumentar os níveis de colesterol HDL séricos.

Sendo assim, prevê-se que os compostos de fórmula estrutural I da presente invenção sejam agentes terapêuticos valiosos. Em consequência, constitui uma variante da presente invenção um método para o tratamento dos diversos estados patológicos identificados antes num paciente (incluindo mamíferos), o qual compreende a administração ao referido paciente de uma composição que contém uma quantidade do composto de fórmula estrutural I que é eficaz para o tratamento do estado patológico alvo.

Tal como indicado antes, é possível administrar um composto de fórmula estrutural por si só ou em combinação com um ou vários agentes hipoglicémicos suplementares. A terapia combinada compreende a administração de uma formulação farmacêutica de dosagem individual que contém um composto de fórmula estrutural I e um ou vários agentes hipoglicémicos suplementares, bem como a administração em separado do composto de fórmula estrutural I e de cada um dos agentes hipoglicémicos suplementares na sua própria

formulação farmacêutica. Por exemplo, é possível administrar em conjunto um composto de fórmula estrutural I e um agente hipoglicêmico ao paciente numa composição individual de dosagem oral, tal como um comprimido ou uma cápsula, ou é possível administrar cada agente em formulações separadas de dosagem oral.

No caso de se utilizar formulações separadas de dosagem, então é possível administrar o composto de fórmula estrutural I e um ou vários agentes hipoglicêmicos suplementares praticamente ao mesmo tempo (v.g., simultaneamente) ou em momentos alternados (v.g., sequencialmente).

Por exemplo, é possível administrar o composto de fórmula estrutural I em combinação com um ou vários dos agentes hipoglicêmicos suplementares seguintes: insulina, biguanidinas, tal como metformina ou buformina; sulfonilureias, tais como aceto-hexamida, cloropropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, ou qualquer outro secretagogo de insulina, tal como, por exemplo, repaglinida e nateglinida; inibidores de α -glicosidade, tal como acarbose, voglibose ou miglitol; ou agonistas do adrenorreceptor β_3 , tal como CL-316 243.

Os compostos de fórmula estrutural I também podem ser utilizados sob a forma de bases livres ou em composições, bem como para investigação e diagnóstico ou como padrões de referência analítica e semelhantes, sendo todas estas formas bem conhecidas na especialidade. Assim, a presente invenção compreende composições que são constituídas por um veículo inerte e por uma quantidade eficaz de um composto de fórmula estrutural I ou um seu sal ou éster. Como veículo inerte refere-se qualquer material que não interaja

com o composto que se pretende transportar e que confira apoio, meio de transporte, volume, rastreabilidade e propriedades semelhantes ao composto que se pretende transportar. Uma quantidade eficaz do composto é uma quantidade tal que proporcione um resultado ou exerça uma determinada influência sobre o procedimento em causa.

O presente pedido de patente de invenção descreve um método para o tratamento de um estado patológico num paciente, em que a doença está associada a níveis fisiológicos prejudiciais de insulina, glicose, ácido gordos livres (FFA) ou triglicéridos no sangue, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula estrutural I. De acordo com uma outra variante, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de um estado patológico num paciente, em que a doença está associada a níveis fisiológicos prejudiciais de insulina, glicose, ácido gordos livres (FFA) ou triglicéridos no sangue, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula estrutural I e compreende também a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente hipoglicémico suplementar, tal como, por exemplo, insulina, um composto de biguanidina e semelhantes.

Uma vez que se sabe que as sulfonilureias e outros secretagogos de insulina são capazes de estimular a libertação de insulina, mas não são capazes de actuar sobre a resistência à insulina, e que os compostos de fórmula estrutural I são capazes de actuar sobre a resistência à insulina, é desejável que se possa utilizar uma combinação destes medicamentos enquanto medicamento para estados

patológicos associados tanto à deficiência na secreção de insulina como à resistência à insulina. Assim, a presente invenção também proporciona um método para o tratamento de um paciente que sofra de diabetes *mellitus* de tipo II, o qual compreende a administração de um composto de fórmula estrutural I e de um ou vários agentes hipoglicêmicos suplementares, tais como, por exemplo, sulfonilureias, biguanidinas, agonistas dos adrenorreceptores β , inibidores da α -glicosidase e insulina. Os compostos de fórmula estrutural I também podem ser utilizados em combinação com inibidores de HMG-Co-A-reductase (estatinas), resina de ligação do ácido biliar ou derivados de ácidos fíbricos para melhorar o perfil lipídico de pacientes com dislipidemia e resistência à insulina. Os compostos de fórmula estrutural I também podem ser utilizados em combinação com agentes que regulam a hipertensão (v.g., inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE), bloqueadores β , bloqueadores dos canais de cálcio) e a massa corporal de pacientes que sofrem de resistência à insulina ou diabetes de tipo II.

Os exemplos específicos a seguir apresentados têm por intuito ilustrar a invenção aqui descrita, mas não devem ser considerados, de modo algum, como limitativos do seu âmbito.

EXEMPLOS ESPECÍFICOS

Os espectros de massa por electropulverização-HPLC (HPLC ES-MS) foram obtidos utilizando um 'HewlettPackard 1100 HPLC' equipado com uma bomba quaternária, um detector de comprimentos de onda variável, uma coluna 'YMC Pro C18' de 2,0 mm x 23 mm e um espectrómetro de massa de captura de

iões 'Finnigan LCQ' com ionização por electropulverização. Utilizou-se no HPLC um gradiente de eluição compreendido entre 90% de A e 95% de B, durante 4 minutos. O tampão A era constituído por 98% de água, 2% de acetonitrilo e 0,02 de TFA e o tampão B era constituído por 98% de acetonitrilo, 2% de água e 0,018% de TFA. Efectuou-se o varrimento dos espectros entre 140 e 1200 u.m.a. utilizando um tempo de permanência variável dos iões de acordo com o número de iões na fonte.

Mediu-se os espectros de ressonância magnética nuclear (NMR) do protão (^1H) com um espectrómetro 'GN-Omega 300' (300 MHz) da 'General Electric' com Me_4Si (δ 0,00) ou com solvente protonado residual (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) enquanto padrão. Mediu-se os espectros de NMR do carbono (^{13}C) com um espectrómetro 'GN-Omega 300' (75 MHz) da 'General Electric' com solvente (CDCl_3 δ 77,0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$ δ 49,0; $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39,5) enquanto padrão.

Efectuou-se as separações quirais utilizando uma coluna de HPLC 'Chiralcel[®] AD' comercialmente disponível, efectuando a eluição com um gradiente de isopropanol em hexano (entre 1% e 15%) com adição de ácido trifluoroacético a 0,1%.

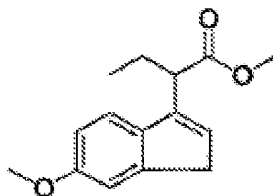
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

Quando as abreviaturas a seguir indicadas são aqui utilizadas, possuem os significados seguintes.

Ac_2O	anidrido acético
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina
ani	anidrido
BOC	terc-butoxicarbonilo

<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -butanol
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potássio
CDI	carbonil-diimidazole
CD ₃ OD	metanol-d ₄
Celite®	agente filtrante de terra de diatomáceas, ®Celite Corp.
CH ₂ Cl ₂	cloreto de metileno
CI-MS	espectroscopia de massa por ionização química
conc	concentração
DCC	diciclo-hexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
de	excesso diastereomérico
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
dec	decomposição
DIA	diisopropil-amina
DIBAL-H	hidróxido de diisobutil-alumínio
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)-piridina
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDCI	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ee	excesso enantiomérico
ELSD	detector evaporativo por difusão de luz
ES-MS	espectroscopia de massa por electropulverização
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol (100%)
EtSH	etanotiol
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	triethylamina

GC-MS	espectroscopia de massa-cromatografia gasosa
HPLC	cromatografia em líquido de elevado rendimento
IPA	isopropilamina
LAH	hidreto de alumínio-lítio
LC-MS	espectroscopia de massa-cromatografia líquida
LDA	diisopropilamida de lítio
m/z	proporção massa/carga
MeCN	acetonitrilo
NMM	4-metilmorfolina
Ph ₃ P	trifenilfosfina
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paládio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paládio
P(O)Cl ₃	oxicloreto de fósforo
Fr	factor de retenção (TLC)
TR	tempo de retenção (HPLC)
ta	temperatura ambiente
TEA	trietyl-amina
THF	tetra-hidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografia em camada fina
TMAD	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
TMSCl	cloreto de trimetilsililo

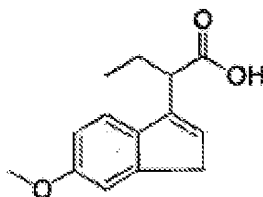
Exemplo 1**Preparação de 2-(6-metoxi-1H-indeno-3-il)-butanoato de metilo**

Um balão de 4 vias, com a capacidade de 5 L e com fundo redondo, seco num forno, foi equipado com um termómetro, um condensador, um funil de adição e com uma agitadora mecânica. Sob uma atmosfera de Ar, agitou-se a 60°C (temperatura interna) uma suspensão de 5-metoxi-1-indanona (80,0 g, 494 mmol), Zn pulveriforme (Lancaster, 56,2 g, 865 mmol) em 2 L de THF anidro (temperatura interna), e simultaneamente adicionou-se lentamente, através do funil de adição, uma solução de bromobutirato de metilo (134,1 g, 741 mmol) em 400 mL de THF anidro. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura de reacção a 60°C (temperatura interna) durante 1 hora. Acompanhou-se a reacção por análise TLC de aliquotas, após processamento com uma solução aquosa de HCl 1 N. Depois de se completar a reacção, arrefeceu-se em banho de gelo fundente e subsequente adição lenta de 3 L de uma solução de HCl 1 N. Manteve-se a temperatura do recipiente inferior a 20°C. Extraíu-se então a mistura com 1 L de EtOAc. Lavou-se a camada orgânica com água até se obter um valor de pH entre 6,0 e 7,0 e depois com uma solução saturada de NaCl e secou-se sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (127 g, > 99%), com o aspecto de um óleo amarelo. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H),

3,72 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,88 (t, 3H).

Exemplo 2a

Preparação do ácido 2-(6-metoxi-1H-indeno-3-il)-butanóico

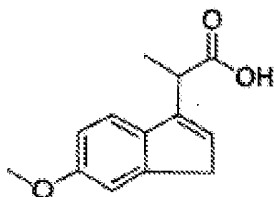


A uma solução do éster preparado no exemplo **1** (14,0 g, 58,9 mmol) em 140 mL de MeOH, adicionou-se uma solução de KOH (6,4 g, 113,8 mmol) em 5 mL de água. Agitou-se a mistura de reacção a 60°C (temperatura do recipiente) durante 2 horas. A análise por TLC revelou uma conversão de 70%. Adicionou-se então lentamente uma solução de KOH (3,0 g, 53,6 mmol) em 100 mL de água ao recipiente. Decorrida 1 hora, deu-se por concluída a reacção. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se os solventes sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 500 mL de água e depois lavou-se com EtOAc. Arrefeceu-se a camada aquosa em banho de gelo fundente e depois acidificou-se com HCl conc. Até se obter um valor de pH < 3,0. Extraiu-se o produto com 300 mL de CH₂Cl₂, lavou-se com água (2 x 100 mL) e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Depois de se remover o Na₂SO₄ por filtração, agitou-se a solução de CH₂Cl₂ com 3,0 g de carvão durante 2 horas. Removeu-se o carvão por filtração através de uma camada de Celite®. Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto em epígrafe (12,5 g, 95%) com o aspecto de um sólido castanho claro. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,20 (b, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,82

(dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (t, 1H), 3,30 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Exemplo 2b

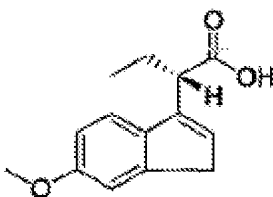
Preparação do ácido 2-(6-metoxi-1H-indeno-3-il)-propanóico



Preparou-se este substrato utilizando procedimentos idênticos aos descritos nos exemplos **1** e **2a**, partindo de 5-metoxi-1-indanona e 2-bromopropionato de metilo. Rendimento: 68%. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7,34 (d, $J = 9$, 1H), 7,07 (d, $J = 2$, 1H), 6,85 (dd, $J = 9$, $J = 2$, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 7$, 3H).

Exemplo 3

Preparação do ácido (2S)-2-(6-metoxi-1H-indeno-3-il)-butanóico



A uma solução do ácido indeno racémico preparado no exemplo **2a** (300 g, 1,29 mol) em 4,5 L de CH_3CN , adicionou-se quinina (324 g, 1,0 mol) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura durante 1 hora e formou-se uma solução. Removeu-se uma pequena quantidade de partículas insolúveis por filtração através de um filtro de microfibras sob uma pressão hipobárica. Agitou-se mecanicamente o filtrado sob

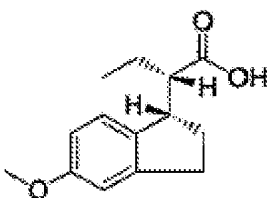
uma atmosfera de Ar de um dia para o outro. Decorridas 24 horas, recolheu-se uma pequena amostra de sólido e analisou-se, verificando-se um 76,2% de ee. Interrompeu-se a agitação decorridos dois dias. Filtrou-se a suspensão. Lavou-se a massa resultante da filtração com CH_3CN (3 x 200 mL) e depois secou-se sob uma pressão hipobárica a 40°C durante 3 horas. Agitou-se este sólido com 4,5 L de CH_3CN a 70°C até se dissolverem todos os sólidos na solução. Deixou-se arrefecer lentamente a solução até à temperatura ambiente. Agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a suspensão. Lavou-se a massa resultante da filtração com CH_3CN (3 x 250 mL) e depois secou-se sob uma pressão hipobárica a 40°C durante 24 horas. Recolheu-se este sal de quinina, com o aspecto de um sólido branco (254,6 g, rendimento de 35,4%, 96,8% ee).

Dissolveu-se o sal de quinina (544,3 g, 0,98 mol) em 4,0 L de CH_2Cl_2 para se obter uma solução límpida. Agitou-se vigorosamente com 4,0 L de uma solução de HCl 2 N num balão de fundo redondo com a capacidade de 22 L e que possuía uma válvula no fundo. Decorridos 30 minutos, deixou-se a mistura em repouso. Separou-se a camada inferior e extraiu-se a camada aquosa superior com 1 L de CH_2Cl_2 . Lacou-se as camadas de CH_2Cl_2 combinadas com água (3 x 2,0 L) até se obter um valor de pH entre 5,0 e 6,0 e depois secou-se sobre Na_2SO_4 . após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (230,8 g, 99%, 96,8% ee) com o aspecto de um sólido esbranquiçado. A análise por ^1H NMR apresentou resultados idênticos aos obtidos para o material racémico descrito no exemplo **2a**.

De igual modo, por tratamento das águas-mãe obteve-se o isómero (*R*). Em alternativa, é possível submeter as águas-mãe a condições básicas aquosas para se efectuar a racemização e a recuperação do material de partida racémico.

Exemplo 4

Preparação do ácido (2S)-2-[(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanóico

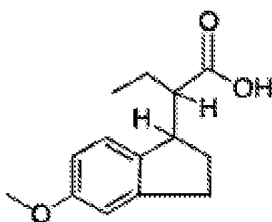


Durante 16 horas, num recipiente pressurizado com a capacidade de 2 L, agitou-se a 60 psi de H₂ uma solução do produto obtido no exemplo **3** (105 g, 453 mmol), ClRh(PPh₃)₃ (21,0 g, 5% eq.) e trietilamina (68,8 g, 679,5 mmol) em EtOH (945 mL) e THF (105 mL). Removeu-se os solventes sob pressão reduzida. Agitou-se a mistura resultante em 1,5 L de uma solução de HCl 1 N e 1,5 L de CH₂Cl₂. Extraíu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 250 mL). Lavou-se as camadas de CH₂Cl₂ combinadas com 1 L de uma solução de HCl 1 N e agitou-se com 1 L de uma solução de NaOH 1 N. Extraíu-se a camada orgânica com uma solução de NaOH 1 N (2 x 0,5 L). Lavou-se as camadas aquosas combinadas com CH₂Cl₂ (2 x 250 mL) e acidificou-se (pH 2,0-3,0) por adição lenta de uma solução de HCl conc. a uma temperatura inferior a 15°C. Extraíu-se a mistura acídica com CH₂Cl₂ (2 x 1,5 L) e lavou-se com água (2 x 0,5 L) até se obter um valor de pH entre 5,0 e 6,0. Após lavagem com salmoura e secagem sobre Na₂SO₄, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

Obteve-se o produto (101,0 g, rendimento de 95%, 96,8% ee) com o aspecto de um óleo amarelo claro. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,20 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (t, 3H).

Exemplo 5a

Preparação do ácido *sin*-2-[5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanóico



Durante 30 horas, num recipiente pressurizado com a capacidade de 500 mL, agitou-se a 60 psi de H_2 uma suspensão de ácido indeno racémico (exemplo 2, 980 mg, 4,2 mmol), $\text{CIRh}(\text{PPh}_3)_3$ (139 mg, 0,15 mmol), NaHCO_3 (378 mg, 4,5 mmol) em EtOH (20 mL) e H_2O (10 mL). Adicionou-se $\text{CIRh}(\text{PPh}_3)_3$ (300 mg, 0,33 mmol) suplementar à mistura de reacção e manteve-se a hidrogenação durante mais 3 horas. No final desse intervalo de tempo, removeu-se o EtOH sob pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com 200 mL de água. Removeu-se por filtração o sólido preto e lavou-se o filtrado com EtOAc (2 x 200 mL). Acidificou-se então a solução aquosa com HCl conc. e extraiu-se com CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Lavou-se as camadas combinadas de CH_2Cl_2 com salmoura e secou-se sobre Na_2SO_4 . Removeu-se o solvente sob uma pressão hipobárica para se obter o ácido indano com o aspecto de um óleo amarelo claro (600 mg, 60%). A mistura

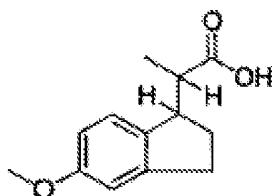
de produto proporcionou uma mistura diastereomérica (87:13) a favor dos isómeros *sin*, tal como determinado por análise por NMR, utilizando uma taxa de integração de picos de NMR δ 7,11 (d, 1H) para o isómero *anti* e δ 7,03 (d, 1H) para o isómero *sin*.

A resolução do produto nos isómeros ópticos pode ser realizada do modo seguinte: a uma solução mecanicamente agitada do ácido indano-acético *sin* [(2*R*,1*R*) e (2*S*,1*S*), 14,69 g, 62,7 mmol] em acetonitrilo (290 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se (R)-(+)- α -metilbenzilamina (8,49 mL, 65,9 mmol) de uma só vez. Agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro. Observou-se a formação de uma pequena quantidade de sólido. Concentrou-se a mistura de reacção até à secura e dissolveu-se novamente o resíduo em acetonitrilo (200 mL), sob aquecimento. Iniciou-se a agitação magnética para iniciar a precipitação. Agitou-se a mistura de um dia para o outro. Recolheu-se os sólidos por filtração e lavou-se três vezes com uma pequena quantidade de acetonitrilo frio. Secou-se então os sólidos sob uma pressão hipobárica durante 1,5 horas (8,1 g, 86% ee). Deixou-se recrystalizar os sólidos ligeiramente húmidos em acetonitrilo (120 mL) para se obter 6,03 g do sal (R)- α -metilbenzilamina do ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanónico, (94,4% ee). Recolheu-se uma segunda colheita a partir de diversos filtrados (0,89 g, 97,6% ee). O rendimento total da resolução foi de 31% (62% com base no teor máximo de ácido (2*S*,1*S*) no racemato). O material era idêntico ao obtido no exemplo 4.

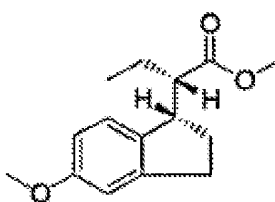
A pureza óptica para este exemplo e para o exemplo 4 pode ser analisada por HPLC quiral; coluna: 'Chiracel AD',

4,6 (I.D.) x 250 mm; fase móvel, A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em hexano, B: 0,1% de TFA em IPA (álcool isopropílico); método, isocrático 95% de A (5% de B), 20 minutos.; caudal, 1,5 mL/minuto; detector (UV), 284 nm. Os tempos de retenção para os quatro diastereómeros possíveis são 5,163 minutos (2S,1R), 6,255 minutos (2R,1S), 10,262 minutos (2R,1R) e 14,399 minutos (2S,1S). O primeiro indicador de posição (2S ou 2R) indica a configuração absoluta do átomo de carbono adjacente ao grupo carboxilo (posição 2); o segundo indicador de posição (1S ou 1R) indica a configuração absoluta do átomo de carbono do anel indano (posição 1).

Determinou-se a atribuição estereoquímica para cada pico por análise de HPLC quiral de uma mistura diastereomérica racémica do composto 5 desigual (sin/anti), a qual proporcionou quatro picos de resolução basal. Os picos 3 e 4 e os picos 1 e 2 representam pares de enantiómeros, com base na integração por UV. Determinou-se que a configuração absoluta do composto do pico 4 era 2S,1S por análise estrutural por raios X. Ao pico 3, o enantiómero correspondente, foi então atribuído a configuração 2R,1R com exactidão. Ao pico 1 foi atribuído o diastereómero (2S,1R) (tempo de retenção: 5,363 minutos, área de cerca de 0,97%) por comparação com o produto secundário obtido a partir da redução do ácido quiral (exemplo 3), tal como descrito no exemplo 4. Ao pico 2 restante foi então possível atribuir com exactidão o composto com a configuração 2R,1S.

Exemplo 5b**Preparação do ácido *sin*-2-[5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanóico**

Preparou-se o composto com um rendimento de 71% e > 99% de, utilizando um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 4, partindo do composto do exemplo 2b (racémico): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1\text{H}$), 6,75 (d, $J = 2, 1\text{H}$), 6,67 (dd, $J_1 = 8, J_2 = 2, 1\text{H}$), 3,68 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 7, 3\text{H}$) ; ^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 12,626, 28,228, 31,950, 43,300, 46,445, 55,607, 110,054, 112,510, 124,552, 136,702, 146,411, 159,464, 182,330.

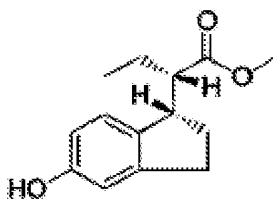
Exemplo 6**Preparação de (2S)-2-[(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanoato de metilo**

Durante 18 horas, agitou-se sob uma atmosfera de Ar e à temperatura ambiente uma suspensão do ácido preparado no Exemplo 4 (220,0 g, 0,94 mol), NaHCO_3 (237,0 g, 2,82 mol), CH_3I (200 g, 1,41 mol) em 2,0 L de DMF. A análise por NMR indicou que a reacção estava 95% completa. Adicionou-se CH_3I (100 g) e agitou-se durante mais 24 horas à temperatura ambiente para se completar a reacção. Verteu-

se a mistura de reacção em 4,0 L de água e extraiu-se com EtOAc (2 x 2 L). Lavou-se sequencialmente a camada orgânica com água (2 x 1 L), 1 L de uma solução de NaOH 1 N, água (2 x 1 L) e 500 mL de salmoura e secou-se sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (233 g, 99%) com o aspecto de um óleo amarelo claro. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 0,80 (t, 3H).

Exemplo 7

Preparação de (2S)-2-[(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanoato de metilo

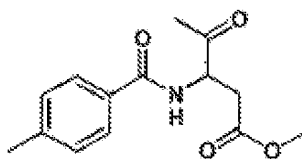


A uma solução arrefecida (banho de gelo fundente) do composto preparado no exemplo 6 (233 g, 0,94 mol) em 2,5 L de CH₂Cl₂, adicionou-se lentamente AlCl₃ (630 g, 4,7 mol) sob uma atmosfera de Ar. Manteve-se a temperatura do recipiente inferior a 20°C e a cor da mistura de reacção ficou púrpura. Adicionou-se lentamente, com o auxílio de um funil de adição, EtSH (345 mL, 4,7 mol) à mistura de reacção e manteve-se a temperatura no interior inferior a 15°C. Decorridas 2 horas sob agitação a uma temperatura inferior a 20°C, completou-se a reacção conforme indicado por NMR. Verteu-se lentamente a mistura do recipiente sobre 2,5 L de gelo fundente sob agitação forte. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com 1 L de

CH₂Cl₂. Lavou-se as camadas combinadas de CH₂Cl₂ com água (4 x 1 L) até se obter um valor de pH entre 6,0 e 7,0 e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (216 g, 98%) com o aspecto de um sólido branco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (q, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Exemplo 8

Preparação de 3-[(4-metilbenzoí)-amino]-4-oxopentanoato de metilo

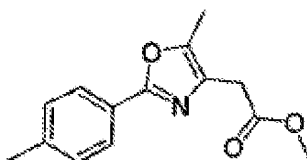


A uma suspensão de cloridrato do éster β-metílico do ácido L-aspartico (250 g, 1,36 mol) em CH₂Cl₂ (4 L) arrefecido (< 5°C) adicionou-se Et₃N (440 g, 4,35 mol) com um caudal constante e depois acrescentou-se lentamente Me₃SiCl (324 g, 2,99 mol). Aqueceu-se a mistura até 25°C, agitou-se durante 1 hora, arrefeceu-se novamente (< 10°C) e adicionou-se, gota a gota, cloreto de p-toluoílo (205 g, 1,36 mol). Durante 16 horas, deixou-se aquecer lentamente a mistura até à temperatura ambiente sob agitação. Diluiu-se então a mistura de reacção com CH₂Cl₂ (500 mL), lavou-se com HCl 1 N (500 mL) e com salmoura (500 mL) e secou-se sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (310 g, 91%), com o aspecto de um sólido branco. Dissolveu-se então o produto

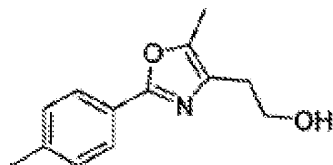
em piridina (1,25 L) e adicionou-se DMAP (5 g). Adicionou-se lentamente anidrido acético (840 mL) e aqueceu-se a mistura de reacção até 90°C durante 2 horas. Verteu-se a solução arrefecida em 7 L de gelo fundente e extraiu-se com 6 L de EtOAc. Lavou-se a camada orgânica com HCl 2 N (3 x 1 L) e com NaOH 1 N (1 L), secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se para se obter o composto em epígrafe com o aspecto de um sólido branco (301 g, 93%).

Exemplo 9

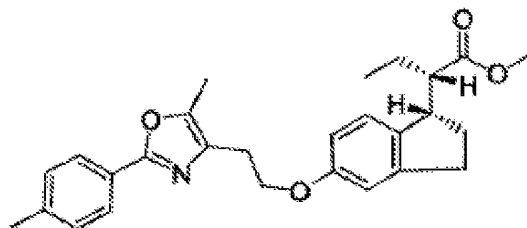
Preparação de [5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-acetato de metilo



Dissolveu-se o intermediário preparado no exemplo 8 (280 g, 1,06 mol) em anidrido acético (650 mL) e depois adicionou-se lentamente H₂SO₄ conc. (60 mL). A temperatura do recipiente atingiu 80°C. Manteve-se a mistura de reacção a 85°C durante 1 hora, arrefeceu-se e removeu-se o anidrido acético sob uma pressão hipobárica. Verteu-se o resíduo e, gelo fundente (2 L) e extraiu-se com EtOAc (4 L no total). Agitou-se então a camada orgânica com NaOH 1 N (500 mL) durante 1 hora, separou-se, depois secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se para se obter o éster em epígrafe com o aspecto de um óleo límpido (223 g, 87%), o qual solidificou lentamente para se obter um sólido branco.

Exemplo 10**Preparação de 2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etanol**

Dissolveu-se o éster de oxazole preparado no exemplo 9 (300 g, 1,22 mol) em THF (2,7 L) e adicionou-se LiBH_4 sólido (26,6 g, 1,22 mol), em porções de 5 g, mantendo a temperatura inferior a 45°C. Deu-se a reacção por completa uma hora após a adição. Reduziu-se o solvente para metade do volume e depois verteu-se sobre gelo fundente (3 L). Acidificou-se então a mistura por adição lenta de HCl 1 N (1 L). Formou-se um precipitado branco, recolheu-se por filtração e secou-se num forno sobre P_2O_5 para se obter o éster de oxazole desejado (214 g, 83%).

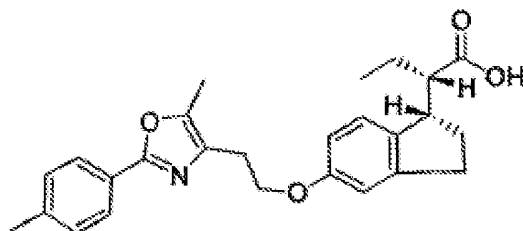
Exemplo 11**Preparação de (2S)-2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanoato de metilo**

Sob uma atmosfera de Ar, agitou-se à temperatura ambiente uma suspensão de carboxilato de hidroxindano preparado no exemplo 7 (208 g, 889 mmol), álcool de oxazole preparado no exemplo 10 (212 g, 977 mmol), ADDP (335 g, 1,33 mol) e Ph_3P (348 g, 1,33 mol) em 6,0 L de THF anidro.

Monitorizou-se a mistura de reacção por NMR. Decorridos 2 dias não foi observado nenhum progresso. Depois de se remover os sólidos por filtração, removeu-se o THF sob pressão reduzida. Agitou-se a mistura resultante em 3 L de uma mistura a 50/50 de EtOAc/hexano durante 10 minutos, deu-se novamente a formação de sólidos e removeu-se por filtração. Concentrou-se o filtrado e submeteu-se a um procedimento idêntico com uma mistura a 25/75 de EtOAc/hexano. Após remoção dos solventes, purificou-se o óleo resultante numa coluna através de gel de sílica (3,0 kg), utilizando como solvente CH_2Cl_2 (10,0 L) e 20% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10,0 L). Recolheu-se as fracções que continham o produto e depois concentrou-se. Dissolveu-se a mistura impura em 4,0 L de CH_2Cl_2 e removeu-se o composto hidroxil que não tinha reagido por lavagem com NaOH 1 N (3 x 1 L). Secou-se a camada de CH_2Cl_2 sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto (358 g, 93%) com o aspecto de um óleo amarelo claro. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (q, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Exemplo 12

Preparação do ácido (2S)-2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanóico

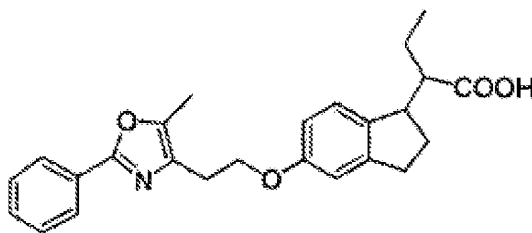


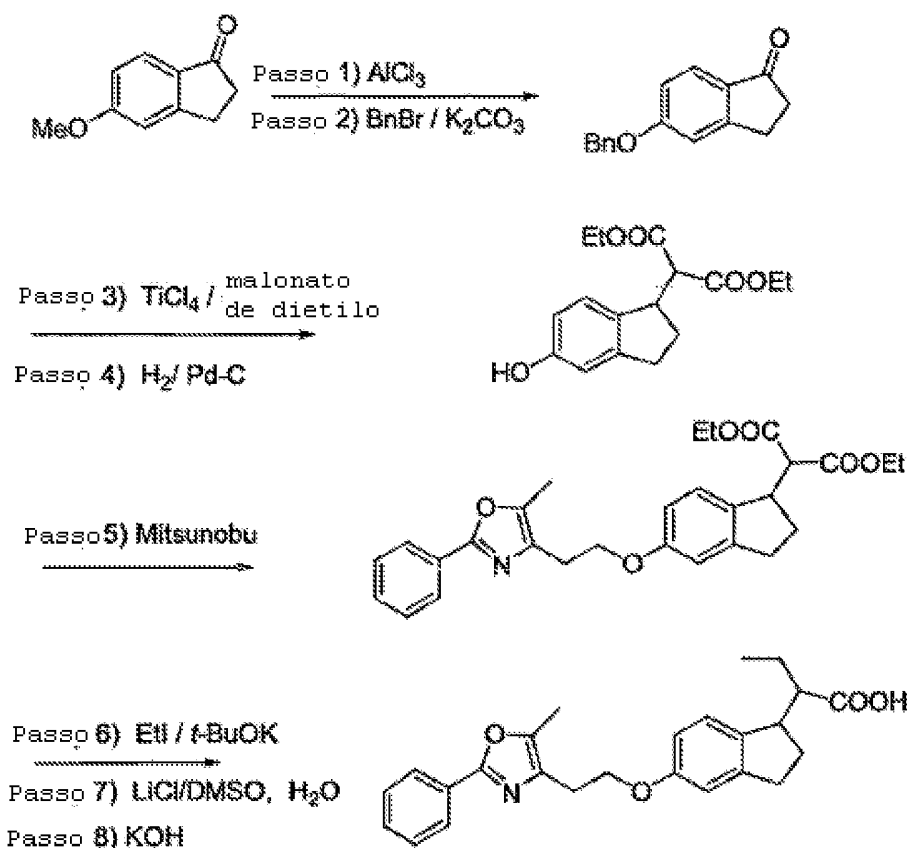
A uma solução de LiOH (90,4 g, 3,76 mol) em 1,3 L de água 1,3 L de MeOH, adicionou-se uma solução do éster preparado no exemplo 11 (325 g, 0,75 mol) em 3,9 L de THF à temperatura ambiente. A solução ficou turva. Aqueceu-se esta mistura a 60°C (temperatura do recipiente) durante 4 horas, e a análise por TLC (50% de EtOAc/hexano) indicou uma conversão de cerca de 50%. Adicionou-se uma solução de LiOH (30,1 g, 1,25 mol) em água (200 mL) à mistura de reacção. Decorridas 2 horas, a análise por TLC indicou cerca de 85% de reacção. Novamente, adicionou-se uma solução de LiOH (30,1 g, 1,25 mol) em água (200 mL) à mistura de reacção. Após 2 horas, a análise por TLC indicou a presença de pouca quantidade do éster inicial. Depois de se arrefecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente, removeu-se o THF e o MeOH sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água até se dissolverem os sólidos (utilizou-se um total de 60 L de água). Adicionou-se lentamente uma solução de HCl conc. a esta solução aquosa até se obter um valor de pH entre 2,0 e 3,0. Recolheu-se o sólido por filtração e secou-se numa estufa sob uma pressão hipobárica, de um dia para o outro. Agitou-se este sólido com 15 L de EtOAc e 2 L de uma solução de HCl 1 N durante 30 minutos. Separou-se a camada de EtOAc e lavou-se com uma solução de HCl 1 N (2 x 1 L). Lavou-se então a fase orgânica com água (4 x 2 L) até se obter um valor de pH entre 5,0 e 6,0. Sob uma atmosfera de Ar, reduziu-se a

solução de EtOAc até 2,5 L por destilação a pressão normal, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente em repouso. Removeu-se por precipitação um sólido branco. Após novo arrefecimento em banho de gelo fundente durante 2 horas, filtrou-se o sólido e lavou-se com 500 mL de EtOAc arrefecido. Após secagem sob vácuo elevado a 35°C até se obter um peso constante, recolheu-se o produto final (266 g, 81%, 98% ee) com o aspecto de um cristal branco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,82 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (q, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (t, 3H). pureza quiral, 99% ee, $[\alpha]_{\text{D}} = +16,11$ (CHCl_3), p.f. 149,5°C-150,5°C.

Exemplo 13

Preparação do ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-butanóico





Passo 1. A uma solução de 5-metoxi-indanona (10 g) dissolvida em tolueno (150 mL) adicionou-se AlCl_3 (15 g). Durante 4 horas, manteve-se a mistura ao refluxo até se formar um precipitado. Arrefeceu-se a mistura resultante e verteu-se sobre gelo fundente (150 mL). Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e depois secou-se ao ar para se obter o produto desejado (8,5 g, 90%).

Passo 2. Num balão de fundo redondo (500 mL) misturou-se brometo de benzilo (17 g), 5-hidroxi-indanona (15 g), K_2CO_3 (20 g) e 200 mL de acetona. Durante 1 hora, manteve-se a mistura ao refluxo. Removeu-se o K_2CO_3 por filtração e evaporou-se o filtrado. Deixou-se cristalizar o resíduo resultante a partir de EtOAc para se obter 18 g de produto (75%).

Passo 3. Sob uma atmosfera de Ar, arrefeceu-se até 0°C uma solução de 5-benziloxil-indanona (1,14 g, 4,79 mmol) e malonato de dietilo (0,844 g, 5,29 mmol) em THF (20 mL) e adicionou-se, gota a gota, TiCl_4 (10 mL, 1 M em CH_2Cl_2). Adicionou-se finalmente piridina (2 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Após filtração, adicionou-se EtOAc (30 mL) ao filtrado. Lavou-se a camada orgânica com salmoura (20 mL x 3), secou-se sobre Na_2SO_4 e evaporou-se. Separou-se o resíduo por cromatografia através de gel de sílica para se obter 800 mg de produto (50%).

Passo 4. Dissolveu-se o produto do passo 3 (1,7 g) em MeOH (25 mL), adicionou-se Pd-C (300 mg), como uma pasta em MeOH, e introduziu-se num agitador de Parr à pressão de 60 psi de H_2 durante 6 horas. Após filtração e concentração, obteve-se 1,2 g de produto (92%).

Passo 5. Dissolveu-se P(Ph)_3 (420 mg) e ADDP (420 mg) em THF (5 mL) a 0°C e agitou-se durante 10 minutos. Adicionou-se ao recipiente uma solução em THF de oxazole (300 mg) e fenol (430 mg). Durante 24 horas, agitou-se a mistura resultante e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado e separou-se o resíduo resultante por cromatografia através de gel de sílica para se obter o produto (320 mg, 45%).

Passo 6. Dissolveu-se o intermediário preparado no passo 5 (160 mg) em THF (5 mL), adicionou-se à solução iodoetano (0,5 mL) e *t*-BuOK (50 mg) e agitou-se de um dia para o outro. Após filtração, separou-se o produto por TLC, para se obter 100 mg (65%).

Passo 7. Dissolveu-se o intermediário preparado no passo 6 (30 mg) em DMSO (1 mL). Adicionou-se LiCl (160 mg) ao recipiente. Manteve-se a mistura ao refluxo durante 5

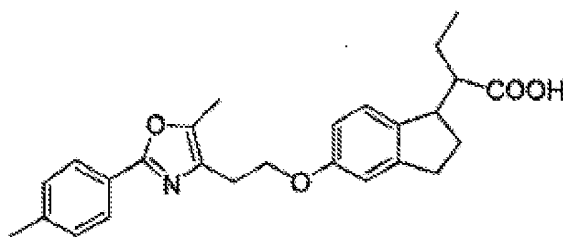
horas. Separou-se o produto a partir da mistura resultante por TLC para se obter 13 mg (52%).

Passo 8. Submeteu-se o intermediário preparado no passo 7 a hidrólise numa solução aquosa de KOH, tal como descrito no exemplo 2, para se obter o produto LC-MS, TR 3,57 minutos, M+1 406; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,90 (m, 2H).

De um modo idêntico, preparou-se e caracterizou-se os compostos seguintes utilizando os procedimentos dos exemplos 1 a 13 em conjunto, em alguns casos, com o método de separação por HPLC quiral descrito na secção geral, e utilizando os materiais de partida adequados.

Exemplo 14

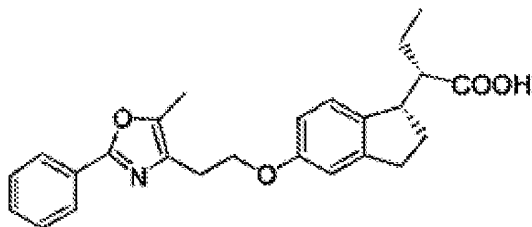
Ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanóico



LC-MS, TR 3,70 minutos, M+1 420; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,80 (m, 2H).

Exemplo 15

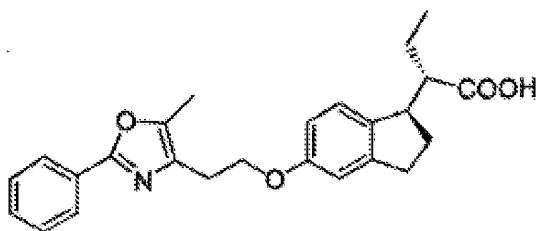
(2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico



Isolou-se o enantiómero por HPLC quiral. LC-MS, TR 3,57 minutos, M+1 406 ; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,48 (ddq, 1H), 1,68 (ddq, 1H), 1,93 (dddd, 1H), 2,18 (dddd, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,50 (ddd, 1H), 2,77 (ddd, 1H), 2,87 (ddd, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,42 (ddd, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H) 6,77 (d, 1H). 7,08 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,97 (dd, 2H). ^{13}C NMR: δ 10,4, 12,4, 22,4, 26,6, 29,5, 31,8, 46,5, 51,8, 67, 2,110, 9, 113,0, 124,7, 126,2, 128,1, 129,1, 130,2, 133,2, 137,1, 145,6, 146,3, 158,7, 159,7, 180,4.

Exemplo 16

Ácido (2S)-2-{(1R)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico

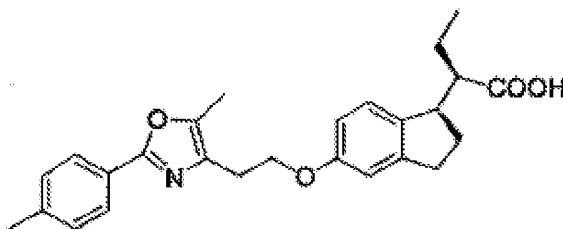


Isolou-se o enantiómero por HPLC quiral. LC-MS, TR 3,57 minutos, M+1 406; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,61 (ddq, 1H), 1,69 (ddq, 1H), 1,99 (dddd, 1H), 2,19 (dddd, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,52 (ddd, 1H), 2,73 (ddd, 1H), 2,89

(ddd, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,31 (ddd, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,66 (dd, 1H) 6,74 (d, 1H). 7,13 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,05 (dd, 2H). ^{13}C NMR: δ 10,5, 12,2, 23,8, 24,8, 30,3, 31,5, 46,4, 50,9, 66,1, 110,8, 112,6, 125,9, 127,4, 123,6, 129,8, 133,3, 129,7, 137,0, 148,4, 146,5, 158,2, 160,5, 181,0.

Exemplo 17

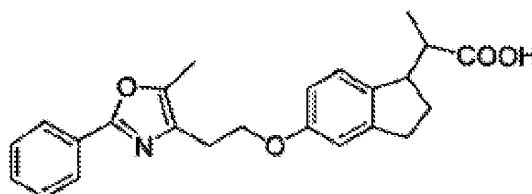
Ácido (2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-metil-2-[4-metilfenil]-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico



Isolou-se o enantiómero por HPLC quiral. LC-MS, TR 3,70 minutos, M+1 420; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (m, 1 H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,40 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,80 (m, 2H).

Exemplo 18

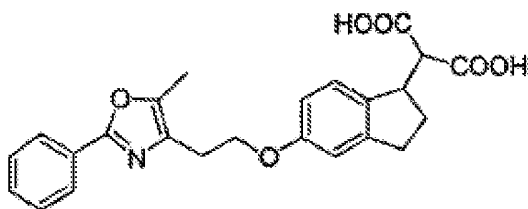
Ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-propanóico



LC-MS, TR 3,41 minutos, M+1 392; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,10 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,00 (m, 2H).

Exemplo 19

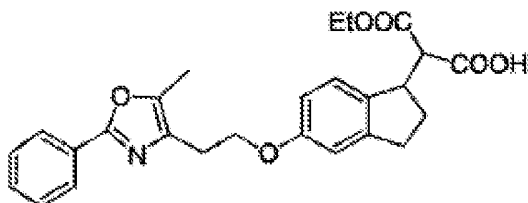
Ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-malónico



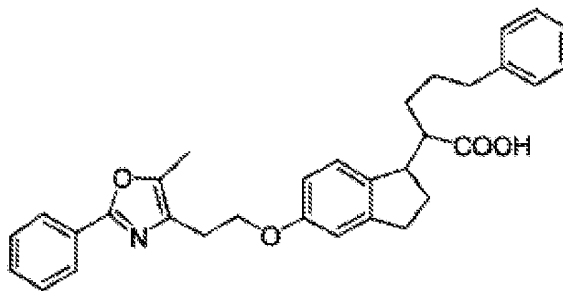
LC-MS, TR 3,00 minutos, M+1 422; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 3H), 2,60-3,00 (m, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

Exemplo 20

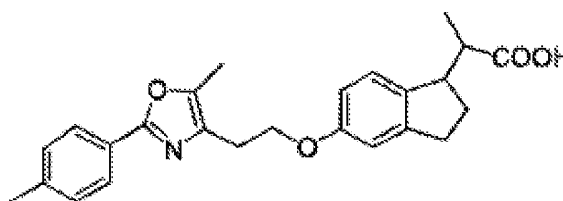
Ácido 3-etoxi-2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-3-oxopropanóico



LC-MS, TR 3,39 minutos, M+1 450; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,20 (t, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (t & q, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,00 (m, 2H).

Exemplo 21**Ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-5-fenilpentanóico**

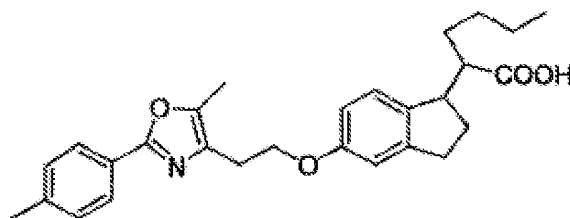
LC-MS, TR 3,98 minutos, M+1 396; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,40-1,80 (m, 4H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,40-3,00 (m, 5H), 2,90 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90-7,20 (m, 6H), 7,30 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

Exemplo 22**Ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-propanóico**

LC-MS, TR 3,52 minutos, M+1 406; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,10 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Exemplo 23

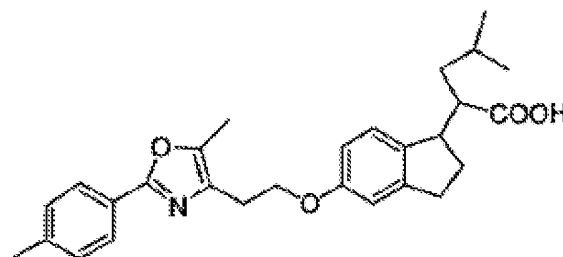
Ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-hexanóico



LC-MS, TR 3,92 minutos, M+1 448; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (t, 3H), 1,10-1,30 (m, 4H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Exemplo 24

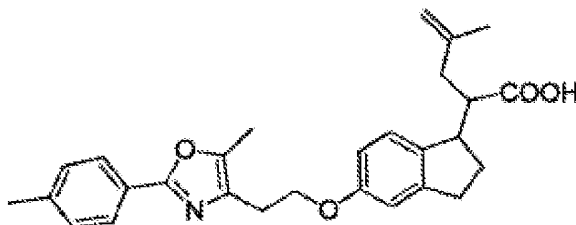
Ácido 4-metil-2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-pentanóico



LC-MS, TR 4,00 min., M+1 448; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 0,93 (m, 6H), 1,20 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,40 (d, 2H).

Exemplo 25

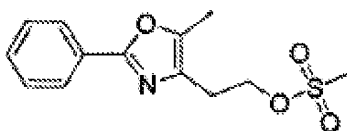
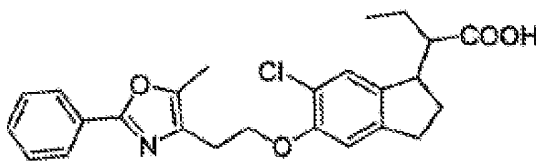
Ácido 4-metil-2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-4-pentenóico



LC-MS, TR 3,74 minutos, M+1 446; ^1H NMR (CD_2Cl_2): δ 1,60 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,80-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 5,60 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

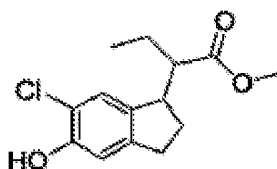
Exemplo 26

Preparação do ácido 2-{6-cloro-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-ol]-butanóico por via de metano-sulfonato de 2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etilo e de 2-(6-cloro-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanoato de metilo



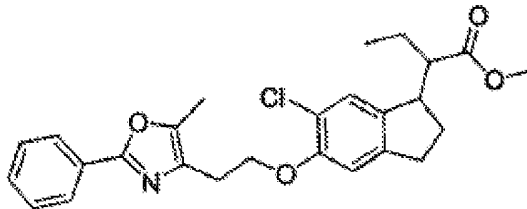
Passo 1. A uma solução de 2-fenil-4-metil-5-hidroxietiloxazole (500 mg, 2,5 mmol) em 12,5 mL de THF,

adicionou-se cloreto de metano-sulfonilo (0,21 mL, 2,75 mmol) e trietilamina (0,42 mL, 3 mmol). Agitou-se a solução de reacção à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de Ar durante 2 horas e depois concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo resultante com acetato de etilo, lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1% (três vezes) e com salmoura. Secou-se então sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 617 mg (88%): ES-MS m/z 282 ($(M+H)^+$); HPLC TR 2,67; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2,33 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,41 (t, 2H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H).



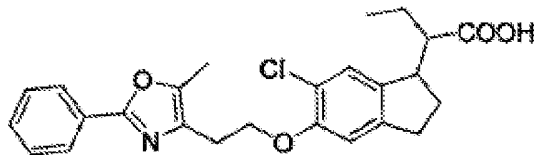
Passo 2. Adicionou-se cloreto de sulfurilo (0,035 mL, 0,43 mmol) à solução de metil-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1-(2-butanoato) (100 mg, 0,43 mmol) em 2,15 mL de ácido acético. Agitou-se a solução de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Retomou-se o resíduo resultante em acetato de etilo e lavou-se com água, com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura. Secou-se então sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 63 mg do intermediário desejado com o aspecto de óleo amarelo impuro, o qual foi utilizado sem mais purificação: GC-MS 269, ($(M+H)^+$); GC TR (minutos) 8,71; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0,81 (t, 3H), 1,40-1,63 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,40-2,80

(m, 3H), 3,15-3, 22 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).



Passo 3. Arrefeceu-se até 0°C em banho de gelo, uma solução do produto obtido no passo 2 (30,5 mg, 0,12 mmol) em 0,6 mL de DMF. Adicionou-se então uma dispersão de hidreto de sódio a 60% em óleo (5,2 mg, 0,13 mmol) e removeu-se o banho de gelo. Depois de se agitar a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se o mesilato do passo 1 (34 mg, 0,12 mmol). Durante 24 horas, aqueceu-se a mistura de reacção a 50°C e depois arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se uma quantidade suplementar de 9,6 mg de NaH (dispersão a 60% em óleo) e manteve-se sob aquecimento durante duas horas, período esse ao fim do qual se arrefeceu a mistura de reacção até à temperatura ambiente e se agitou durante 48 horas. Neste momento, adicionou-se acetato de etilo, lavou-se a solução orgânica com água e com salmoura (três vezes), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia intermitente através de gel de sílica, utilizando como eluente hexano:acetato de etilo a 5:1, para se obter o produto (19 mg, 35%) como uma mistura de diastereómeros (3:1): ES-MS m/z 454 ((M+H)⁺); HPLC TR (minutos) 4,21; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0,80 (t, 3H), 1,38-1,63 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,63-2,84 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,49 (s, 2,3H), 3,58 (s, 0,7H), 4,22 (t,

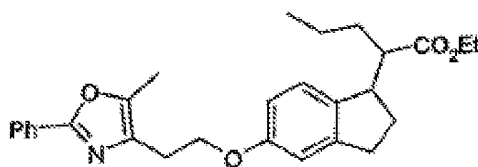
2H), 7,00 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,85-7,90 (m, 2H).



Passo 4. Utilizando condições convencionais de hidrólise, converteu-se o éster do passo 3 no ácido (uma mistura de diastereómeros 3:2): ES-MS m/z 440 ($(M+H)^+$); HPLC TR (minutos) 3,69; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0,83 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 7,00-7,02 (d, 1H), 7,12 (s, 0,24H), 7,21 (s, 0,37H), 7,47-7,48 (m, 3H), 7,87-7,90 (m, 2H).

Exemplo 27

Preparação de 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-pentanoato de etilo

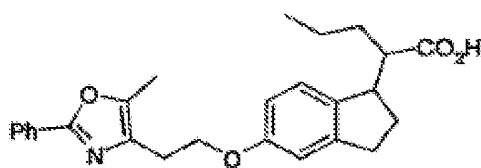


Num balão de fundo redondo com a capacidade de 15 mL, seco numa estufa, e com uma barra de agitação, arrefecido sob uma corrente de Ar (g), introduziu-se 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acetato de etilo (0,070 g, 0,17 mmol) e depois adicionou-se 0,2 mL de THF. Arrefeceu-se então a solução agitada até $-78^\circ C$ e depois adicionou-se, gota a gota, bis(trimetilsilil)-amida de lítio (solução 1,0 M em hexano, 0,86 mL, 0,86 mmol). Depois de se completar a adição de base, manteve-se a solução a agitar a $-78^\circ C$ durante 1 hora e depois adicionou-se iodopropano (0,142 g,

0,86 mmol) com o auxílio de uma seringa. Aqueceu-se lentamente o conteúdo até à temperatura ambiente e manteve-se durante 1 hora. Verteu-se o conteúdo do balão sobre 5 mL de NH_4Cl (aquoso) e depois extraiu-se com acetato de etilo (3 x 10 mL). Combinou-se as camadas orgânicas, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter 3,0 mg (rendimento de 4,0%) de uma película incolor. O produto apresentou: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -acetona) δ 7,96 (dd, 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 6,99 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, 8,1, 2,7 Hz, 1H), 4,22 (t, 6,9 Hz, 2H), 4,11 (q, 7,2 Hz, 2H), 3,33 (q, 6,6 Hz, 1H), 2,94 (t, 6,9 Hz, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (qt, 10,2, 3,9 Hz, 2H), 1,21 (t, 7,2 Hz, 3H), 0,852 (t, 7,5 Hz, 3H); por espectroscopia de massa obteve-se MH^+ de 448,2 (peso molecular calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ = 447,57).

Exemplo 28

Preparação do ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-pentanóico

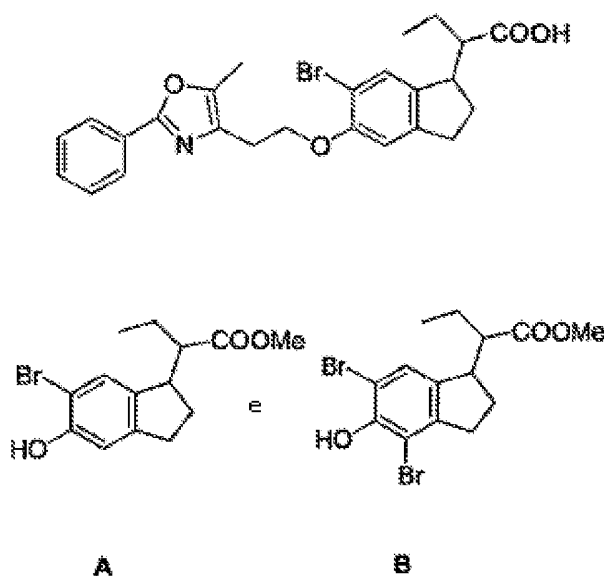


A hidrólise do produto do exemplo 27 pelo método descrito antes para o exemplo 2 proporcionou um produto com os seguintes dados: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -acetona): δ 7,96 (dd, 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,10 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, 8,1, 2,7 Hz, 1H), 4,22 (t, 6,9 Hz, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,91 (t, 6,9 Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,11 (m,

1H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,859 (td, 6,9, 1,5 Hz, 3H); por espectroscopia de massa obteve-se MH^+ de 420,1 (peso molecular calculado para $C_{26}H_{29}NO_4 = 419,51$).

Exemplo 29

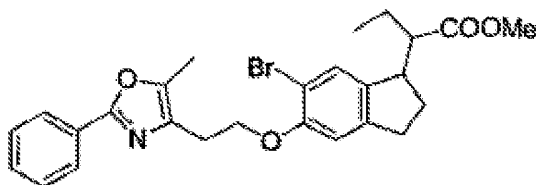
Preparação do ácido 2-{6-bromo-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico por via do 2-(6-bromo-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanoato de metilo



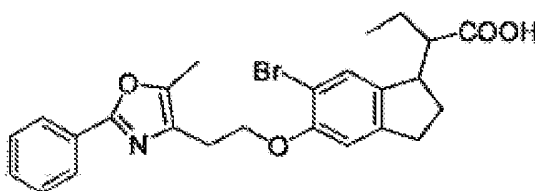
Passo 1. Durante 15 minutos, arrefeceu-se até 0°C uma solução de bromo (0,032 mL, 0,60 mmol) em dioxano (3 mL) e depois adicionou-se uma solução de éster metílico do ácido 2-(5-hidroxi-indano-1-il)-butírico (141 mg, 0,60 mmol) em dioxano (3 mL). Decorridos 5 minutos, removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 4 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (EtOAc a 8% em hexano) para se obter um óleo incolor do intermediário mono-bromo (A) (145 mg, 77%) e intermediário dibromo (B) (20 mg).

A: Fr = 0,46 (hexano:EtOAc a 4:1); GC-MS (+Cl): m/z = 313 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,840 (m, 3H), 1,511 (m, 2H), 1,905 (m, 1H), 2,091 (m, 1H), 2,410-2,793 (m, 3H), 3,212 (m, 1H), 3,505 e 3,512 (s, 3H), 6,713 e 6,753 (s, 1H), 7,034 e 7,274 (s, 1H), 9,932 e 9,934 (s, OH).

B: Fr = 0,30 (hexano:EtOAc a 4: 1); GC-MS (+Cl): m/z = 393 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,817 (m, 3H), 1,459-1,596 (m, 2H), 1,910 (m, 1H), 2,101 (m, 1H), 2,433-2,768 (m, 3H), 3,371 (m, 1H), 3,400 e 3,596 (s, 3H), 7,168 e 7,357 (s, 1H), 9,535 e 9,542 (s, OH).



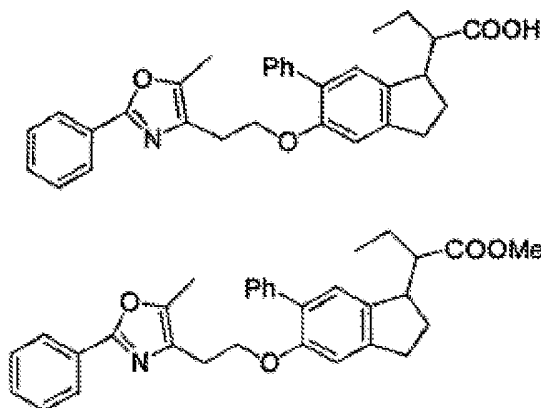
Passo 2. A uma solução de (A) do passo 1 anterior (118 mg, 0,38 mmol) em DMF (3,8 mL) a 0°C, adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 30 mg). Decorrida 1 hora, adicionou-se o mesilato, tal como preparado no passo 1 do exemplo 26. Durante 30 horas, aqueceu-se a mistura a 50°C. Diluiu-se a solução com água e depois extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água e com salmoura, depois secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (acetato de etilo a 109% em hexano) para se obter o produto (63 mg, 34%); Fr = 0,46 (2:1 de hexano:EtOAc); ES/MS: m/z = 498 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,340 (s, 3H), 2,525-2,788 (m, 3H), 2,902 (m, 2H), 3,236 (m, 1H), 3,481 e 3,586 (s, 3H), 4,211 (m, 2H), 6,969 (s, 1H), 7,347 e 7,386 (s, 1H), 7,452 (m, 3H), 7,833 (m, 2H).



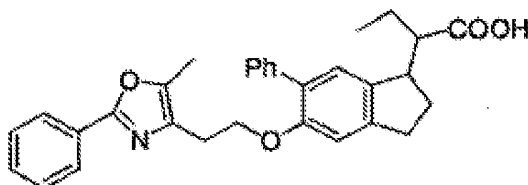
Passo 3. A uma solução do produto do passo 2 (5,6 mg) em metanol, adicionou-se KOH 3 N (1 mL) e depois acrescentou-se THF até a solução turva ficar límpida. Manteve-se a mistura ao refluxo de um dia para o outro. Adicionou-se HCl conc. para ajustar o valor de pH até 2 e depois extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Combinou-se as camadas orgânicas, secou-se e concentrou-se para se obter um sólido branco (4 mg). Fr = 0,18 (2:1 hexano:EtOAc); ESI-MS: $m/z = 484$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0,832 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,405 (m, 1H), 2,788 (m, 2H), 2,904 (m, 2H), 3,015 (m, 1H), 3,136 e 3,138 (s, 3H), 4,209 (m, 2H), 6,987 e 7,344 (s, 1H), 6,972 e 7,251 (s, 1H), 7,487 (m, 3H), 7,882 (m, 2H).

Exemplo 30

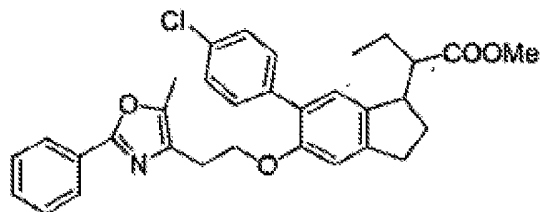
Preparação do ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-6-fenil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico por via de 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-6-fenil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanoato de metilo



Passo 1. Durante 30 minutos, agitou-se à temperatura ambiente uma mistura do produto do passo 2 do exemplo 29 e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ em THF (1,5 mL). Adicionou-se então ácido fenilborónico (13,2 mg, 0,108 mmol) e NaOH 2 N à solução. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 14 horas. deixou-se arrefecer a solução, diluiu-se com água e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna, efectuando a eluição com acetato de etilo a 5% em hexano, para se obter o produto desejado (8,6 mg). Fr = 0,48 (2:1 hexano:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 496$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,804 (m, 3H), 1,541 (m, 2H), 1,880 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,090 (s, 3H), 2,247-2,698 (m, 3H), 2,791 (m, 2H), 3,199 (m, 1H), 3,524 e 3,537 (s, 3H), 4,190 (m, 2H), 6,970 (s, 1H), 7,062 (s, 1H), 7,275 (m, 5H), 7,472 (m, 3H), 7,868 (m, 2H).



Passo 2. Efectuou-se a hidrólise do éster de acordo com os métodos descritos antes para se obter o produto: Fr = 0,16 (2:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 482$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,923 (m, 3H), 1,504 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,188 (s, 3H), 2,334 (m, 2H), 2,432 (m, 2H), 2,539 (m, 1H), 2,625 (m, 1H), 4,287 (m, 2H), 7,059 (s, 1H), 7,160 (s, 1H), 7,351 (m, 5H), 7,544 (m, 3H), 7,971 (m, 2H).

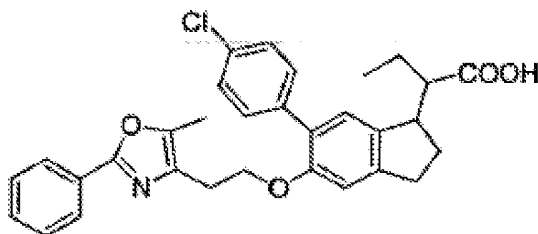
Exemplo 31**Preparação de 2-{6-(4-clorofenil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanoato de metilo**

Durante 20 minutos, desgaseificou-se uma mistura do produto preparado no passo 2 do exemplo 29 (71,4 mg, 0,14 mmol), NaHCO_3 (14,3 mg, 0,17 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (26,8 mg, 0,17 mmol) em éter dimetílico de etileno-glicol (1,5 mL) e água (0,4 mL). Adicionou-se então Pd(dppf)Cl_2 à solução. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 dias. Concentrou-se a mistura e purificou-se por cromatografia em coluna (EtOAc a 10% em hexano) para se obter o produto desejado (25 mg). Fr = 0,51 (2:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 530$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,841 (m, 3H), 1,557 (m, 2H), 1,888 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,146 (s, 3H), 2,247-2,698 (m, 3H), 2,791 (m, 2H), 3,214 (m, 1H), 3,487 e 3,5538 (s, 3H), 4,189 (m, 2H), 6,993 (s, 1H), 7,080 (s, 1H), 7,308 (s, 4H), 7,493 (m, 3H), 7,868 (m, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados e caracterizados utilizando os métodos descritos antes para os exemplos 26 a 31 e substituindo os materiais de partida adequados.

Exemplo 32

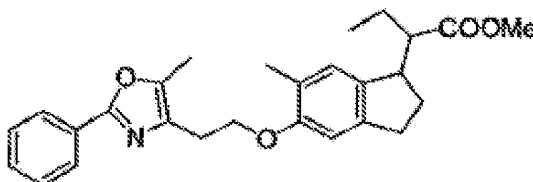
Ácido 2-{6-cloro-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-il}-butanóico



ESLC-MS: $m/z = 516$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,847 (m, 3H), 1,557 (m, 2H), 1,888 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,137 (s, 3H), 2,247-2,687 (m, 3H), 2,819 (m, 2H), 3,234 (m, 1H), 4,187 (m, 2H), 6,994 (s, 1H), 7,089 (s, 1H), 7,298 e 7,308 (m, 4H), 7,484 (m, 3H), 7,869 (m, 2H).

Exemplo 33

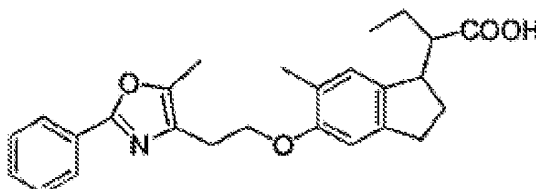
2-{6-metil-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanoato de metilo



Fr = 0,23 (2:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 434$ (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,804 (m, 3H), 1,522 (m, 2H), 1,830 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,037 (s, 3H), 2,335 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,901 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 3,507 (s, 3H), 4,163 (m, 2H), 6,777 (s, 1H), 6,939 (s, 1H), 7,483 (m, 3H), 7,875 (m, 2H).

Exemplo 34

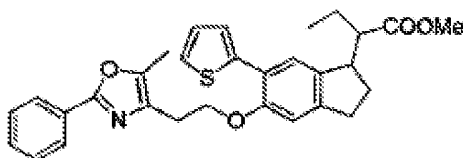
Ácido 2-{6-metil-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico



R_f = 0,31 (2: 1 hexano: EtOAc); ES/MS: m/z = 420 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,827 (m, 3H), 1,508 (m, 2H), 1,828 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,017 (s, 3H), 2,333 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,894 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 4,116 (m, 2H), 6,773 (s, 1H), 6,942 (s, 1H), 7,467 (m, 3H), 7,880 (m, 2H).

Exemplo 35

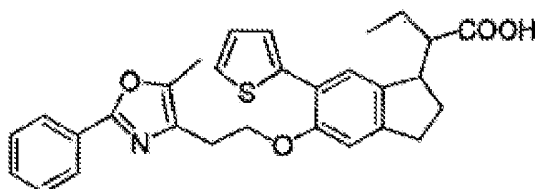
2-[5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-6-(2-tienil)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]butanoato de metilo



R_f = 0,60 (2:1 de hexano:EtOAc); ES/MS: m/z = 502 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,801 (m, 3H), 1,535 (m, 2H), 1,891 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,299 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,988 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 3,506 (s, 3H), 4,337 (m, 2H), 7,011-7,041 (m, 2H), 7,405-7,493 (m, 5H), 7,884 (m, 2H).

Exemplo 36

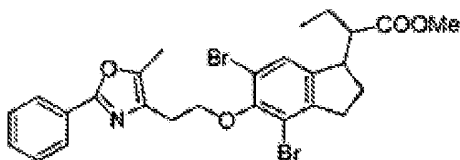
Ácido 2-[5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-6-(2-tienil)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]butanóico



Fr = 0,18 (2:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: m/z = 488 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,801 (m, 3H), 1,535 (m, 2H), 1,891 (m, 1H), 1,987 (m, 1H), 2,299 (s, 3H), 2,410-2,550 (m, 3H), 2,988 (m, 2H), 3,146 (m, 1H), 4,337 (m, 2H), 7,078 (m, 2H), 7,472 (m, 5H), 7,896 (m, 2H).

Exemplo 37

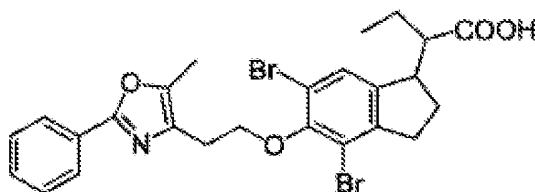
2-{4,6-dibromo-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanoato de metilo



Fr = 0,35 (4:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: m/z = 578 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,350 (s, 3H), 2,407-2,788 (m, 3H), 2,982 (m, 2H), 3,225 (m, 1H), 3,480 e 3,588 (s, 3H), 4,145 (m, 2H), 7,276 (s, 1H), 7,458 (m, 3H), 7,866 (m, 2H).

Exemplo 38

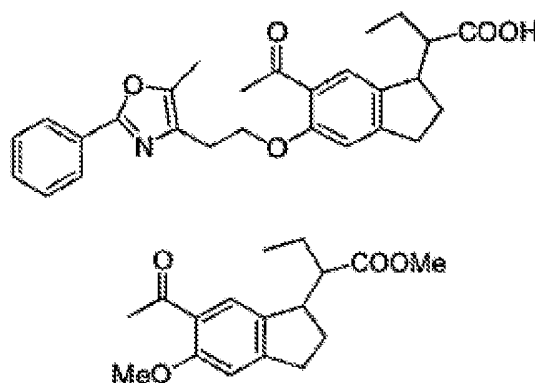
Ácido 2-{4,6-dibromo-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico



R_f = 0,17 (2:1 de hexano:EtOAc); ES/MS: m/z = 564 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0,847 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,361 (s, 3H), 2,414-2,781 (m, 3H), 2,995 (m, 2H), 3,123 (m, 1H), 4,125 (m, 2H), 7,345 (s, 1H), 7,437 (m, 3H), 7,886 (m, 2H).

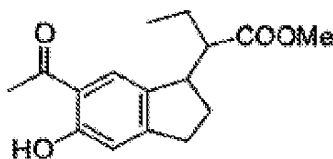
Exemplo 39

Preparação do ácido 2-{6-acetil-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico por via de 2-(6-acetil-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanoato de metilo



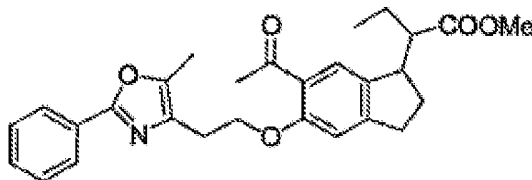
Passo 1. A uma solução de AlCl₃ (103 mg, 0,78 mmol) em cloreto de metileno (2,5 mL) a 0°C, adicionou-se cloreto de acetilo (0,044 mL, 0,63 mmol) e depois acrescentou-se, gota a gota, uma solução de 5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-

il-butanoato de metilo (130 mg, 0,52mmol) em cloreto de metileno (2,7 mL). Durante 15 minutos, agitou-se a mistura a 0°C. Removeu-se o banho de gelo e agi a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a mistura sobre gelo e adicionou-se 4 gotas de HCl conc.. Extraíu-se duas vezes esta mistura com cloreto de metileno. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água, com NaOH 0,05 N e com água. Secou-se a camada orgânica, concentrou-se e purificou-se por cromatografia com 10% de EtOAc:hexano para se obter o produto desejado (103 mg, 68%). Fr = 0,28 (4:1 de hexano:EtOAc); GC-MS (+Cl): m/z = 291 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,840 (m, 3H), 1,536 (m, 2H), 1,876 (m, 1H), 2,108 (m, 1H), 2,505 (s, 3H), 2,521 (m, 1H), 2,760- 2,889 (m, 2H), 3,236 (m, 1 H), 3,511 e 3,589 (s, 3H), 3,836 (s, 3H), 7,012 e 7,253 (s, 1H), 7,440 (s, 1H).

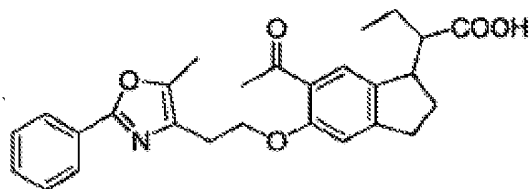


Passo 2. A uma solução de AlCl₃ (238 mg, 1,77 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL), adicionou-se o produto do passo 1 (103 mg, 0,35 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL). Arrefeceu-se a mistura a °C durante 5 minutos e depois adicionou-se lentamente EtSH (0,13 mL, 1,77 mmol). Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 4,5 horas. Verteu-se então a mistura sobre gelo fundente, agitou-se durante 10 minutos e extraíu-se duas vezes com CH₂Cl₂. Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se para se obter o produto (86 mg, 89%). Fr = 0,51 (4:1 de hexano:EtOAc); GC-MS (+Cl): m/z = 276 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,841 (m, 3H), 1,574 (m, 2H),

1,888 (m, 1H), 2,094 (m, 1H), 2,585 (s, 3H), 2,639 (m, 1H), 2,729-2,847 (m, 2H), 3,244 (m, 1H), 3,513 e 3,628 (s, 3H), 6,774 e 7,503 (s, 1H), 6,792 e 7,715 (s, 1H), 12,117 e 12,143 (s, 1H).

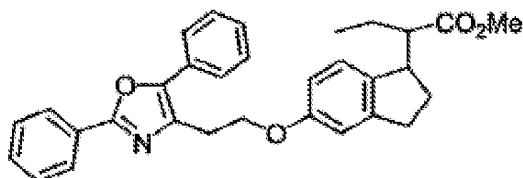


Passo 3. Efectuou-se o acoplamento do éster do ácido hidroxí-indano-acético do passo 2 com o mesilato do passo 2 do exemplo 26. ESLC-MS: $m/z = 462$ (MH^+).

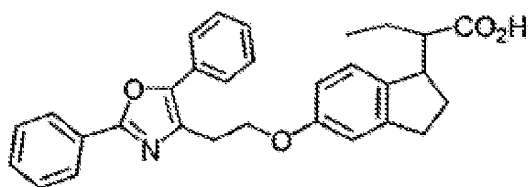


Passo 4. Efectuou-se a hidrólise do produto do passo 3 de um modo idêntico ao descrito antes para se obter um produto: Fr = 0,08 (2:1 de hexano:EtOAc); ESLC-MS: $m/z = 448$ (MH^+); ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0,848 (m, 3H), 1,468 (m, 2H), 1,812 (m, 1H), 2,146 (m, 1H), 2,305 (s, 3H), 2,368 (s, 3H), 2,405 (m, 1H), 2,788 (m, 2H), 2,971 (m, 2H), 3,015 (m, 1H), 4,332 (m, 2H), 7,039 e 7,441 (s, 1H), 7,446 (s, 1H), 7,465 (m, 3H), 7,875 (m, 2H).

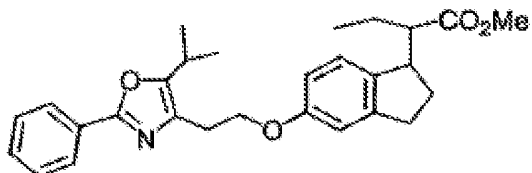
A seguir estão descritos diversos compostos que forma preparados utilizando uma combinação dos procedimentos descritos antes e substituindo os materiais de partida adequados.

Exemplo 40**2-{5-[2-(2,5-difenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanoato de metilo**

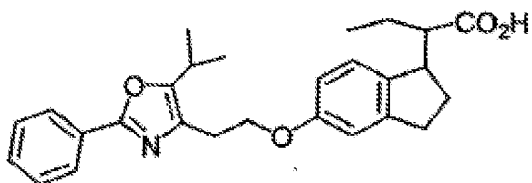
Rendimento: 0,09 g, 46%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,83-0,93 (t, 3H), 1,55-1,78 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,23-3,33 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,34-4,43 (t, 2H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05-7,14 (d, 1H), 7,33-7,39 (t, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 7,78-7,84 (d, 2H), 8,06-8,12 (m, 2H).

Exemplo 41**Ácido 2-{5-[2-(2,5-difenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico**

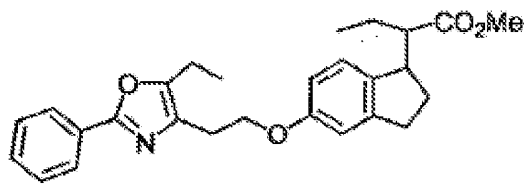
Rendimento: 0,07 g, 70%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,85-0,98 (m, 3H), 1,23-1,47 (m, 1H), 1,57-1,78 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,68-2,97 (m, 2H), 3,27-3,35 (t, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 4,34-4,41 (t, 2H), 6,66-6,73 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02-7,16 (d, 1H), 7,34-7,40 (t, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,78-7,83 (d, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H).

Exemplo 42**2-{5-[2-(5-isopropil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-il}-butanoato de metilo**

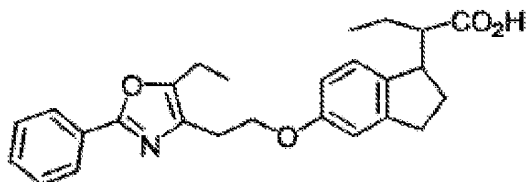
Rendimento: 0,09 g, 45%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,78-0,96 (t, 3H), 1,26-1,32 (d, 6H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,77-2,98 (m, 1H), 2,91-2,98 (t, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,10-4,17 (t, 2H), 6,60-6,68 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,01-7,13 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,94-8,00 (d, 2H).

Exemplo 43**Ácido 2-{5-[2-(5-isopropil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico**

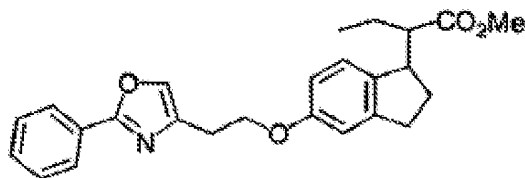
Rendimento: 0,08 g, 97%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,91-0,98 (t, 3H), 1,30-1,36 (d, 6H), 1,58-1,79 (m, 2H), 1,89-2,05 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,97-3,02 (t, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 4,14-4,21 (t, 2H), 6,63-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04-7,16 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,94-8,00 (d, 2H).

Exemplo 44**2-{5-[2-(5-etil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indenil}-butanoato de metilo**

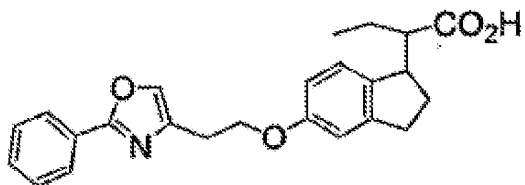
Rendimento: 0,14 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,85-0,91 (t, 3H), 1,25-1,35 (t, 3H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,44-2,64 (m, 2H), 2,68-2,80 (q, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,95-3,01 (t, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,16-4,25 (t, 2H), 6,66-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,08-7,14 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,95-8,01 (m, 2H).

Exemplo 45**Ácido 2-{5-[2-(5-etil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico**

Rendimento: 0,05 g, 60%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,85-0,98 (m, 3H), 1,21-1,33 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 1H), 1,56-1,78 (m, 2H), 1,87-2,29 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,69-2,79 (q, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,96-3,01 (t, 2H), 3,27-3,49 (m, 1H), 4,14-4,23 (t, 2H), 6,65-6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03-7,17 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,95-8,01 (d, 2H).

Exemplo 46**2-{5-[2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indenil}-butanoato de metilo**

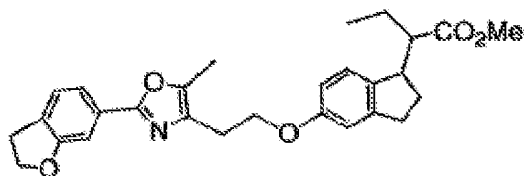
Rendimento: 0,18 g, 80%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,82-0,92 (t, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,84-2,97 (m, 1H), 3,02-3,11 (t, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,21-4,30 (t, 2H), 6,69-6,74 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11-7,16 (d, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H).

Exemplo 47**Ácido 2-{5-[2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-1,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico**

Rendimento: 0,07 g, 46%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,84-1,01 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,11-2,29 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,82-3,00 (m, 2H), 3,02-3,11 (t, 2H), 3,23-3,37 (m, 1H), 4,17-4,28 (t, 2H), 6,66-6,74 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04-7,19 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,98-8,05 (m, 2H).

Exemplo 48

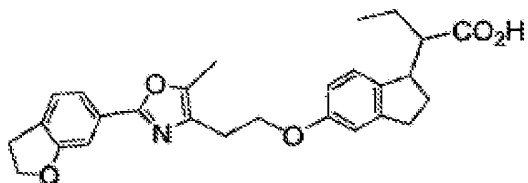
2-(5-{2-[2-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-6-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanoato de metilo



Rendimento: 0,17 g, 58%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,86-0,97 (t, 3H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,93-3,00 (t, 2H), 3,21-3,32 (t, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,18-4,24 (t, 2H), 4,54-4,70 (t, 2H), 6,70-6,76 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,82-6,89 (d, 1H), 6,92-7,01 (d, 1H), 7,75-7,80 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

Exemplo 49

Ácido 2-(5-{2-[2-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-6-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanóico

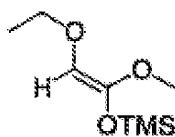
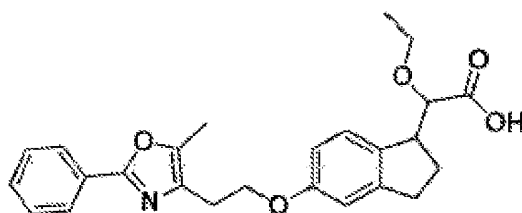


Rendimento: 0,10 g, 99%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,90-1,04 (t, 3H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,69-2,90 (m, 2H), 2,92-3,01 (t, 2H), 3,18-3,28 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 4,08-4,12 (t, 2H), 4,46-

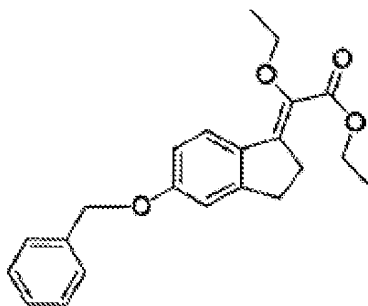
4,64 (t, 2H), 6,76-6,71 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,77-6,84 (d, 1H), 7,01-7,09 (d, 1H), 7,71-7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).

Exemplo 50

Preparação do ácido etoxi-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acético por via de [5-(benziloxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-ilideno]-(etoxi)-etanoato de etilo

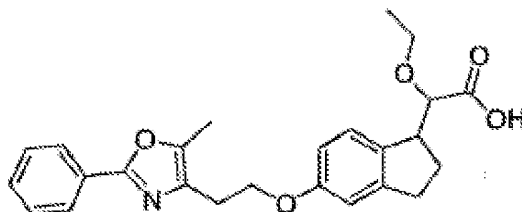


Passo 1. Adicionou-se LDA (preparada a partir de 11 mmol de DIA e 11 mmol de BuLi) a 2-etoxiacetato de metilo (10 mmol) em 50 mL de THF a -78°C , agitou-se durante 1 hora e depois acrescentou-se TMSCI (30 mmol). Concentrou-se a mistura sob uma pressão hipobárica e foi utilizada no passo subsequente sem mais purificação.



Passo 2. Adicionou-se lentamente 5-benziloxi-1-indanona em CH_2Cl_2 (5 mL) a TiCl_4 em CH_2Cl_2 (10 mL) a -78°C ,

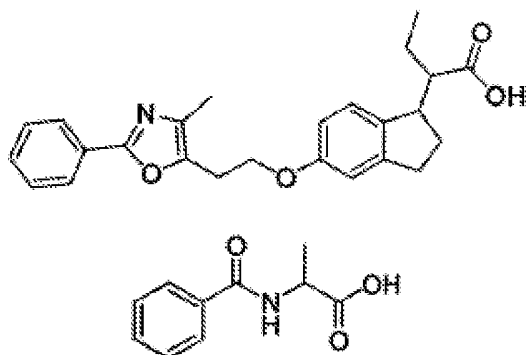
agitou-se a -60°C durante 10 minutos e arrefeceu-se até -78°C . Adicionou-se lentamente o produto do passo 1 em CH_2Cl_2 (5 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução saturada de K_2CO_3 , filtrou-se, extraiu-se com acetato de etilo e secou-se sobre sulfato de sódio. Por cromatografia em coluna obteve-se o produto com o aspecto de um óleo incolor. LC-MS $\text{MH}^+ = 353,1$, TR = 4,00 minutos; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,9 (1H, d), 7,25 (5H, m), 6,78 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,15 (2H, q), 3,75 (2H, q), 3,05 (2H, m), 2,85 (2H, m), 1,22 (6H, m).



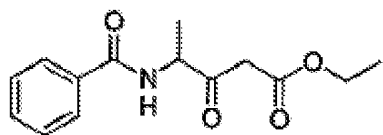
Passo 3. Preparou-se e caracterizou-se o produto final desejado, utilizando o produto do passo 2 como material de partida e procedimentos idênticos aos descritos nos passos 4 a 8 do exemplo 13: LC-MS [MH^+] = 422,2, TR = 3,25 min.; NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,26 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,16 (2H, d), 6,70 (3H, m), 4,16 (2H, q), 3,63 (2H, t), 3,5 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,10 (3H, m).

Exemplo 51

Preparação do ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico por via de 2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etanol

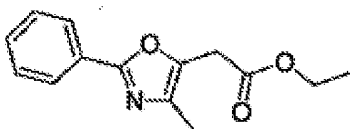


Passo 1. A uma solução de hidróxido de sódio (8,98 g, 224,49 mmol) em água (112,25 mL), adicionou-se à temperatura ambiente DL-alanina (10 g, 112,25 mmol). Aqueceu-se a solução resultante a 75°C e adicionou-se lentamente cloreto de benzoílo (15,77 g, 112,25 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção durante 30 minutos e depois arrefeceu-se até 0°C com um banho de gelo. Adicionou-se HCl conc. para ajustar o valor de pH até 1, depois filtrou-se o sólido branco através de um funil de fritta de vidro e secou-se sob uma pressão hipobárica sobre P₂O₅ de um dia para o outro. Não foi necessária purificação. Obteve-se N-benzoilalanina (19,6 g, rendimento de 90,4%) com o aspecto de um sólido branco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,61 (s 1r, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 4,40 (q, 1H), 1,39 (d, 3H).



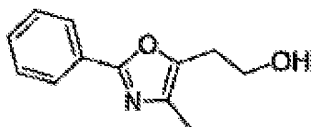
Passo 2. Num primeiro balão, dissolveu-se N-benzoilalanina (2 g, 10,35 mmol) em THF (20 mL) e adicionou-se carbonil-diimidazole (CDI) (1,84 g, 11,39 mmol). Agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente e arrefeceu-se até -78°C. Num segundo balão, arrefeceu-se acetato de etilo (3,83 g, 43,48

mmol) em THF (40 mL) até -78°C e adicionou-se LDA (24,3 mL, 48,51 mmol, 2 M em THF), pré-arrefecida até -78°C . Agi a solução resultante durante 30 minutos a -78°C e introduziu-se o enalotado de lítio assim formado no primeiro balão com o auxílio de uma cânula. Agitou-se a massa branca resultante durante 30 minutos a -78°C e aqueceu-se até -10°C . Extinguiu-se a mistura de reacção com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . Separou-se as fases, secou-se os materiais orgânicos sobre MgSO_4 e removeu-se os solventes sob pressão reduzida. Utilizou-se o produto impuro no passo subsequente sem mais purificação. Obteve-se 4-(benzoilamino)-3-oxopentanoato de etilo (2,6 g, rendimento de 95,5%) com o aspecto de um sólido branco. ES-MS m/z 263,4 ($(\text{MH})^+$); HPLC TR (min.) 1,53; ^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,13 (s lr, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,19-4,01 (q, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,15 (t, 3H).

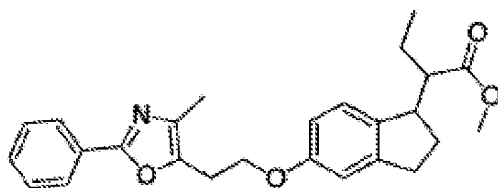


Passo 3. A uma mistura impura de 4-(benzoilamino)-3-oxopentanoato de etilo (0,6 g, 2,28 mmol) em DMF (4 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se POCl_3 (1,04 g, 6,84 mmol). Aqueceu-se a solução resultante até 90°C durante 1 hora, depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e verteu-se em gelo durante 30 minutos. Adicionou-se cuidadosamente a solução aquosa a uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Separou-se as fases com EtOAc , secou-se os extractos orgânicos combinados sobre MgSO_4 e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o material impuro numa coluna pequena 'Biotage', utilizando

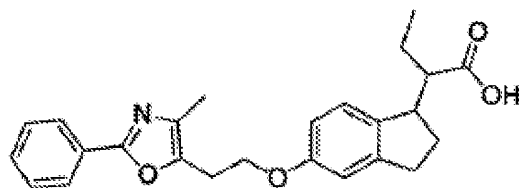
um gradiente de solvente de 0 a 50% de EtOAc/Hexano. Obteve-se (4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-acetato de etilo (0,269 g, rendimento de 48%) com o aspecto de um óleo amarelado. ES-MS m/z 246,2 ($(MH)^+$); HPLC TR (min.) 2,77; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 4,20 (q, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).



Passo 4. Adicionou-se (4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-acetato de etilo (0,922 g, 3,76 mmol) em THF (6 mL) à temperatura ambiente a uma solução de $LiBH_4$ 2M/THF (9,41 mL, 4,70 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois tratou-se com HCl 2 N até se obter um valor de pH de 7. Removeu-se o solvente THF sob pressão reduzida, adicionou-se EtOAc e separou-se as fases. Secou-se os extractos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ e concentrou-se o solvente sob uma pressão hipobárica. Purificou-se o material impuro numa coluna 'Biotage', utilizando um gradiente entre 10% e 100% de EtOAc/Hexano como mistura de solvente. Obteve-se 2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etanol (0,193 g, rendimento de 25%) com o aspecto de um óleo incolor. ES-MS m/z 204,2 ($(MH)^+$); HPLC TR (min.) 2,02; ^1H NMR (acetona- d_6) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 3,95 (s lr, 1H), 3,82 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,13 (s, 3H).



Passo 5. Adicionou-se lentamente DEAD (0,84 mL, 5,28 mmol) em THF (1,5 mL) a uma solução do produto do passo 3 (4,95 mmol), 5-hidroxi-2,3-di-hidro-indeno-1-il-2-butanoato de metilo (0,78 g, 3,3 mmol), PPh₃ (1,4 g, 5,28 mmol) em THF (13 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura, lavou-se com água e com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se. Por cromatografia em coluna obteve-se o produto com o aspecto de um óleo incolor. LC-MS [C₂₆H₂₉NO₄H]⁺ = 420,4, TR = 4,00 min.; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,9 (2H, d), 7,45 (2H, dd), 7,1 (d), 6,6-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,62 (3H, s), 3,3 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,6-3,0 (2H, m, lr), 2,5 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,56-1,6 (3H, lr, m), 0,88 (3H, t).

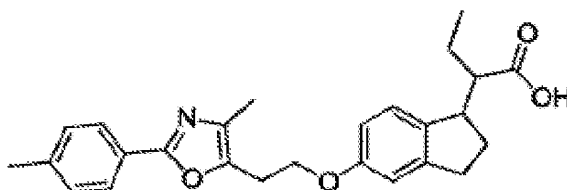


Passo 6. Adicionou-se KOH (0,5 mL, 3 N) a uma solução do produto do passo 4 (42 mg, 0,1 mmol) em THF/MeOH (1 mL, THF:MeOH a 8:2). Agitou-se a mistura a 70°C durante 6 horas e depois arrefeceu-se. Ajustou-se o valor de pH até 4 com HCl 1 N. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 2 mL). Secou-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob uma pressão hipobárica. Por cromatografia em coluna (2:8 de hexano:acetato de etilo) obteve-se o produto com o aspecto de um sólido branco (33 mg, 81%). LC-MS [C₂₅H₂₇NO₄H]⁺ = 406,3, TR = 3,37 min.; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,0 (2H, d), 7,45 (2H, dd), 7,15 (1H, d), 6,7-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,3 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,6-

3,0 (2H, m lr), 2,5 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,56-1,6 (3H, m lr), 0,88 (3H, t).

Os compostos seguintes foram preparados e caracterizados utilizando o procedimento descrito antes para o exemplo 51 e substituindo os materiais de partida adequados.

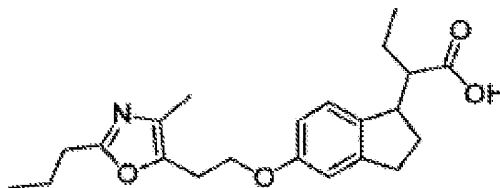
Exemplo 52



LC-MS $[C_{26}H_{29}NO_4H]^+ = 420,3$, TR = 3,52 min.; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (2H, d), 7,25 (2H, dd), 7,1 (1H, d), 6,6-6,8 (3H, m), 4,2 (2H, t), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (2H, t), 2,7-3,0 (2H, m lr), 2,5 (1H, m), 2,4 (3H, s) 1,95 (1H, m), 1,56-1,60 (3H, m lr), 0,88 (3H, t).

Exemplo 53

Ácido 2-{5-[2-(4-metil-2-propil-1,3-oxazol-5-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-butanóico

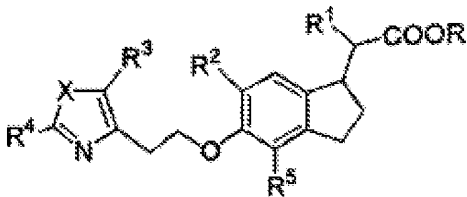


LC-MS $[C_{22}H_{29}NO_4H]^+ = 372,3$, TR = 3,16 min.; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,1 (1H, d), 6,6 (2H, d), 4,2 (2H, t), 3,3 (1H, m), 3,3 (1H, m), 2,8 (2H, t), 2,7 (1H, m), 2,6 (2H, t), 2,4 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,0-1,8 (2H, m lr), 0,88 (3H, t).

Os compostos de fórmula estrutural I, agrupados no quadro 3 a seguir apresentado, foram preparados de um modo

idêntico, utilizando os métodos descritos antes para os exemplos 1 a 53 e substituindo os materiais de partida adequados.

Quadro 3

Exemplos de preparação de compostos de fórmula estrutural (Ia)								
 (Ia)								
Ex. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ ou NMR
54	H	Et	H	Me	PhOCH ₂ -	H	O	436,2
55	H	Et	H	Me	PhCH ₂ -	H	O	420
56	H	H	H	Me	Ph	H	O	378,2
57	Me	Ph (CH ₂) _r	H	Me	Ph	H	O	3,45/3,52 (t, 3H), 4,10 (t, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,83 (d, 2H)
58	Et	EtO ₂ C-	H	Me	Ph	H	O	478,2
59	Et	Et	H	Me	Ph	H	O	434,3
60	H	MeO	H	Me	Ph	H	O	3,30 (s, 3H), 4,04 (d, 1H), 7,98 (m, 2H)
61	Et	EtO	H	Me	Ph	H	O	450,3

(continuação)

Ex. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ ou NMR
62	H	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	2,51 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 8,32 (m, 2H)
63	Et	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	1,18 (t, 3H), 4,21 (t, 2H), 7,98 (d, 2H)
64	Me	cic-Pr	H	Me	Ph	H	O	432,3
65	H	cic-Pr	H	Me	Ph	H	O	0,02 (m, 1 H), 0,12 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 7,94 (m, 2H)
66	H		H	Me	Ph	H	O	512,3
67	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422,3
68	H		H	Me	Ph	H	O	526,4
69	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422,3
70		Et	H	Me	Ph	H	S	

(continuação)

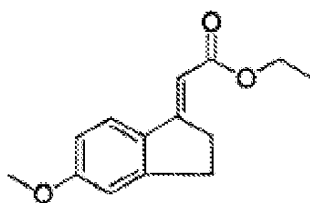
Ex. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ ou NMR
71	Me	Et	H	Me	Ph	H	O	0,82 (t, 3H), 3,54 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 7,90 (m, 2H)
72	H	Et	H	i-Pr	Ph	H	O	434,3
73	H	Et	H	Ph	Ph	H	O	468,3
74	H	Me	H	Me	Ph	H	S	422,3
75	Me	Me	H	Me	Ph	H	S	
76	Me	Et	MeC(O)-	Me	Ph	H	O	462,4
77	Me	Et	4-MeOPh	Me	Ph	H	O	526,4
78	H	Et	4-MeOPh	Me	Ph	H	O	512,3
79	Me	Et	4-piridilo	Me	Ph	H	O	497,3
80	H	Et	H	Me	cic-pentilo	H	O	398
81	H	Et	H	Me	cic-hexilo	H	O	412
82	H	Et	H	Me	4-Ph-Ph-	H	O	482
83	Et	EtO ₂ C-	H	Me	4-Me-Ph	H	O	492,3
84	H	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph	H	O	482,4
85	Et	n-Bu	H	Me	4-Me-Ph	H	O	476,3
86	Et	Me	H	Me	4-Me-Ph	H	O	434,3
87	Et	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph	H	O	510,4
88	H	Et	H	Me	4-MeO-Ph	H	O	436,1
89	H	Et	H	Me	4-i-Pr-Ph	H	O	448,2
90	H	Et	H	Me	4-F-PhCH ₂ -	H	O	438,3
91	H	Et	H	Me	4-F-Ph	H	O	424,3
92	H	Et	H	Me	4-Et-Ph	H	O	434,3
93	H	Et	H	Me	4-Cl-PhOCH ₂ -	H	O	470,2

(continuação)

Ex. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ ou NMR
94	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440
95	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470,3
96	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470,3
97	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	490,3
98	Me	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	504,3
99	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474,3
100	H	Et	H	Me	4-(n-Bu)-Ph	H	O	462,3
101	H	Et	H	Me	4-(t-Bu)-Ph	H	O	462,3
102	H	Et	H	Me	3-Me-Ph	H	O	420,4
103	H	Et	H	Me	3-MeO-Ph	H	O	436,3
104	H	Et	H	Me	3-Me-5- isoxazolilo	H	O	411,3
105	H	Et	H	Me	3-F-Ph	H	O	424,2
106	H	Et	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O	438,2
107	H	Et	H	Me	4-F-3-Me-Ph	H	O	438,3
108	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470,3
109	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440,3
110	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	456,3
111	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474,2
112	H	Et	H	Me	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	O	542,1
113	H	Et	H	Me	3,4-Me ₂ -Ph	H	O	434,3
114	H	Et	H	Me	3,4-Cl ₂ -Ph	H	O	474,2
115	H	Et	H	Me	2,3-Cl ₂ -Ph	H	O	474,1
116	H	Et	H	Me	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	O	466,3
117	H	Et	H	Me	3,4- metilenodioxo- Ph	H	O	466,3
118	H	Et	H	Me	2-tienilo	H	O	412
119	H	Et	H	Me	2-naftilo	H	O	456,3
120	H	Et	H	Me	2-Me-Ph	H	O	420,3

(continuação)

Ex. n°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ ou NMR
121	H	Et	H	Me	2-furilo	H	O	396
122	H	Et	H	Me	2-F-Ph	H	O	424,0
123	H	Et	H	Me	2-benzotienilo	H	O	462,2
124	H	Et	H	Me	2,6-F ₂ -Ph	H	O	442,2
125	H	Et	H	Me	3,4-F ₂ -Ph	H	O	442,2
126	H	Et	H	Me	2,4-Cl ₂ -Ph	H	O	473
127	H	Et	H	Me	1-naftilo	H	O	456,3
128	Me	Et	H	Me		H	O	0,90 (t, 3H), 3,45 (sl, 4H), 3,74 (s, 3H)

Exemplo 129**Preparação de (5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-ilideno)-etanoato de etilo**

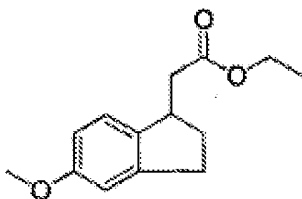
A uma solução de 5-metoxi-indanona (150 g, 0,91 mol) em tetra-hidrofurano anidro (4,5 L), adicionou-se zinco (30 mesh, 103,64 g, 1,59 mol) e cloreto de cobre(I) (4,53 g, 0,045 mol). Agitou-se a suspensão sob uma atmosfera de Ar e manteve-se ao refluxo durante 15 minutos; adicionou-se, gota a gota, uma porção de aproximadamente 25% de bromoacetato de etilo (133 mL, 1,18 mol) à mistura de refluxo. Depois de se deixar arrefecer e agitar à

temperatura ambiente de um dia para o outro, a análise por TLC revelou a presença do produto desejado, indicando a formação de espécies reactivas de zinco. Adicionou-se, gota a gota, a parte restante de bromoacetato de etilo; verificou-se uma exotermia (a temperatura interna aumentou até 35°C). Decorridas 4 horas, a análise por TLC indicou que a reacção estava completa. Depois de se deixar depositar os sólidos no fundo do balão, removeu-se o líquido com o auxílio de um sifão, deixando uma pequena quantidade para cobrir os sólidos. Carregou-se novamente o balão com 5-metoxi-indanona (total de 157,6 g, 1,86 mol), tetra-hidrofurano anidro (4,5 L) e zinco (total de 80,92 g, 2,73 mol). Adicionou-se, gota a gota, bromoacetato de etilo (total de 140 mL, 2,36 mol). Verificou-se uma exotermia (a temperatura interna aumentou até 35°C). Após a mistura arrefecer até à temperatura ambiente, a análise por TLC revelou que a reacção estava completa. Deixou-se depositar os sólidos e removeu-se o líquido com o auxílio de um sifão. Concentrou-se as soluções combinadas de reacção sob uma pressão hipobárica até se obter um volume de ~2 L. Verteu-se então o líquido numa quantidade suficiente de uma solução aquosa ácido clorídrico 1 N (arrefecido com gelo fundente) para se ajustar o valor de pH até 1. Extraiu-se o produto com acetato de etilo (2 x 1 L, 1 x 500 mL). Lavou-se os extractos combinados com água e com salmoura (1 L de cada), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob uma pressão hipobárica para se obter um óleo vermelho escuro que solidificou gradualmente (438,3 g; rendimento teórico = 432 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,5 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,2 (t,

1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 1,3 (t, 3H). MS (CI) m/z 233 [M+H]⁺.

Exemplo 130

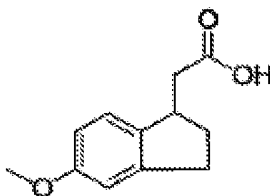
Preparação de (5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acetato de etilo



Dissolveu-se o produto impuro do exemplo 129 em etanol absoluto (2,6 L) e submeteu-se a hidrogenação, à pressão de 40 psi de hidrogénio, com paládio a 10% sobre carvão (21,6 g). Filtrou-se através de Celite e concentrou-se o filtrado para se obter 433,3 g de um óleo castanho (rendimento de 99% para os dois passos). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,1 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (dd, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,3 (t, 3H). MS (CI) m/z 235 [M+H]⁺.

Exemplo 131

Preparação do ácido (5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético

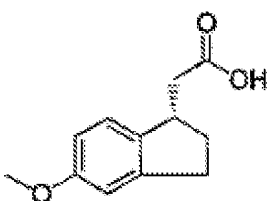


A uma solução do éster impuro (416 g, 1,77 mol), preparado no exemplo 130, num 1 L de EtOH, adicionou-se uma solução de NaOH (142 g, 3,54 mol) em 1,5 L de água. Aqueceu-se a mistura de reacção turva ao refluxo, período

esse durante o qual a cor mudou para vermelho escuro e a mistura de reacção ficou homogénea. Decorrida 1 hora, arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e removeu-se o EtOH sob pressão reduzida. Lavou-se a camada aquosa básica com Et₂O (3 x 500 mL) e depois acidificou-se com HCl conc. até um valor de pH de 4, formando-se um resíduo oleoso. Extraiu-se a mistura com Et₂O (4 x 500 mL). Lavou-se os extractos combinados com água (2 x 300 mL) e com salmoura e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe (305 g, 83%) com o aspecto de um sólido amarelo, após secagem sob uma pressão hipobárica de um dia para o outro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,71 (m, 1H). MS(CI) m/z 207 [M+H]⁺.

Exemplo 132

Preparação do ácido [(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético

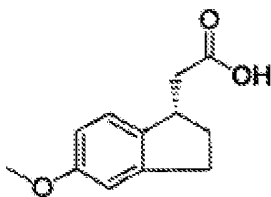


A uma solução do ácido (341,0 g, 1,65 mol), preparado no exemplo 131, em 8,2 L de acetona com grau reagente, adicionou-se, gota a gota, (S)-(-)-α-metilbenzilamina (223,8 mL, 1,74 mol) à temperatura ambiente e sob agitação. Durante a adição formou-se um precipitado branco espesso. Adicionou-se mais 500 mL de acetona e manteve-se sob agitação durante mais 1 hora. Recolheu-se os sólidos por

filtração, lavou-se com 300 mL de acetona se secou-se com sucção. Colocou-se então os sólidos em suspensão em acetona (8,2 L) e aqueceu-se ao refluxo até todos os sólidos se dissolverem. Arrefeceu-se lentamente esta solução de um dia para o outro, período esse durante o qual se formou um precipitado branco. Arrefeceu-se a suspensão até 0°C, depois filtrou-se e lavou-se os sólidos com 500 mL de acetona. Após secagem com sucção, analisou-se uma amostra por HPLC que indicou 95% ee. Repetiu-se o processo de recristalização anterior utilizando 6,7 L de acetona. A análise por HPLC indicou 99% ee. Após secagem com sucção. Obteve-se 192 g de sal. Colocou-se o sal em suspensão em 2 L de EtOAc e 1 L de uma solução de HCl 1 N e agitou-se num funil de separação, onde o sal se dissolveu. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com HCl 1 N (500 mL), com água (2 x 300 mL) e com salmoura e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, proporcionando um óleo que rapidamente solidificou. Obteve-se o produto em epígrafe (120,5 g, 35%) com o aspecto de um sólido esbranquiçado, após secagem sob uma pressão hipobárica. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (ESI) m/z 207 [M+H]⁺.

Exemplo 133

Preparação do ácido [(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético

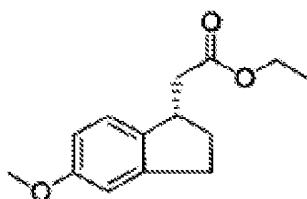


Como alternativa ao exemplo 132, o composto em epígrafe também pode ser preparado por meio de um processo enzimático. Assim, tratou-se em uma só porção uma mistura turva de éster impuro (500,0 g, 2,13 mol; pureza de 87%, tal como determinado por HPLC), preparado no exemplo 130, em 1 L de acetona de grau reagente, 2,5 L de tampão fosfato (pH 7,0, 0,05 M) e 2,5 L de água desionizada com Amano Lipase PS (150 g) e agitou-se a mistura vigorosamente à temperatura ambiente de um dia para o outro. A análise por HPLC de uma aliquota (aliquota homogênea preparado por dissolução da aliquota em IPA e subsequente filtração) indicou a presença de um pico que corresponde ao éster R que não reagiu e um outro pico que corresponde ao ácido S desejado. Verificou-se a presença de quantidades vestigiais do éster S e do ácido R. Adicionou-se de uma só vez HCl 2 N (500 mL, para garantir um valor de pH de ~2) e agitou-se a mistura de reacção durante 20 minutos. Filtrou-se a mistura e lavou-se os sólidos com EtOAc (2 x 500 mL) e depois com água (500 mL). Diluiu-se os filtrados combinados com 1 L EtOAc e agitou-se as camadas vigorosamente. Interrompeu-se a agitação e deixou-se separar as camadas. Verificou-se a presença de emulsões, mas não foi possível quebrá-las por adição de NaCl sólido e por agitação. Removeu-se a camada aquosa e depois extraiu-se com EtOAc (3 x 1 L) de um modo idêntico. Lavou-se os extractos orgânicos combinados com água (4 x 500 mL) e depois com salmoura. Extraíu-se a camada orgânica

resultante com uma solução de Na_2CO_3 a 5% (8 x 500 mL). A análise por HPLC da camada orgânica revelou que esta não continha o enantiómero S ácido. Lavou-se os extractos combinados de Na_2CO_3 com EtOAc (2 x 1 L) e depois acidificou-se até um valor de pH de 2 por adição de HCl 2 N. Verificou-se a precipitação de um sólido branco acompanhada por libertação de CO_2 . Extraíu-se a mistura com EtOAc (3 x 1 L). Lavou-se os extractos combinados com água (2 x 1 L) e com salmoura e depois secou-se sobre Na_2SO_4 . A análise por HPLC desta solução revelou que o material era 98% ee. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um sólido que solidificou rapidamente. Obteve-se o produto em epígrafe (172,9 g) com o aspecto de um sólido branco esbranquiçado, após secagem sob uma pressão hipobárica. Deixou-se recrystalizar este material a partir de hexano em ebulição (8,8 L). Após o arrefecimento de um dia para o outro, recolheu-se os cristais amarelo claro por filtração, lavou-se com hexano (200 mL) e secou-se com sucção. Após secagem sob uma pressão hipobárica, obteve-se o produto em epígrafe (146,9 g, rendimento de 38% a partir do éster impuro de partida) com o aspecto de cristais amarelo claro. Os resultados da ^1H NMR foram idênticos aos anteriores.

Exemplo 134

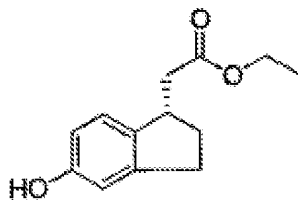
Preparação de [(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo



A uma solução do ácido (305 g, 1,48 mol), preparado num dos exemplos 132 ou 133, em 4,8 L de EtOH absoluto, à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de árgon, adicionou-se, gota a gota, clorotrimetilsilano (413 mL, 3,25 mol). Durante a adição, verificou-se um aumento na temperatura de cerca de 5°C. Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro. Evaporou-se o EtOH sob pressão reduzida. Diluiu-se em 500 mL de gelo fundente e depois extraiu-se com EtOAc (2 x 750 mL). Lavou-se os extractos combinados com água (3 x 300 mL) e depois com uma solução saturada de NaHCO₃ (200 mL). Lavou-se novamente o material orgânico com água e depois com salmoura e secou-se sobre Na₂SO₄. Obteve-se o composto em epígrafe (354 g, 102%) com o aspecto de um óleo amarelo claro, após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,07 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,37 (o, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,28 (t, 3H). MS (Cl) m/z 235 [M+H]⁺.

Exemplo 135

Preparação de [(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo

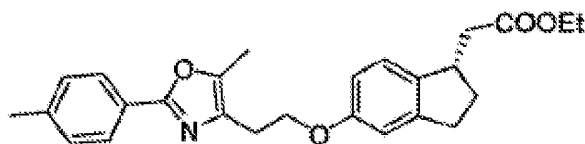


A uma solução arrefecida (banho de gelo fundente) do composto (346 g, 1,48 mol), preparado no exemplo 134, em 4,2 L de CH₂Cl₂, adicionou-se progressivamente AlCl₃ (984,6 g, 7,38 mol) sob uma atmosfera de Ar e mantendo a

temperatura de reacção inferior a 10°C. Agitou-se a suspensão castanha clara durante 10 minutos e depois adicionou-se, gota a gota, EtSH (546 mL, 7,38 mol), de tal modo que se mantenha a temperatura de reacção inferior a 5°C. Decorridas 2,5 horas sob agitação a uma temperatura inferior a 10°C, verteu-se lentamente a mistura de reacção sobre 6 L de gelo fundente com agitação vigorosa. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 1 L). Lavou-se as camadas CH₂Cl₂ combinadas com água (2 x 1 L) e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um óleo castanho que se filtrou através de uma camada de gel de sílica (efectuando a eluição com 0% a 10% de EtOAc/Hexano). Recolheu-se as fracções e obteve-se o composto em epígrafe (314 g, 96%) com o aspecto de óleo amarelo espesso, após remoção do solvente e secagem sob uma pressão hipobárica. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,92 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,43 (q, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,20 (t, 3H). MS (CI) m/z 221 [M+H]⁺.

Exemplo 136

Preparação de 2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-(1,3-oxazol-4-il)]-etoxi}-indanil)-acetato de etilo

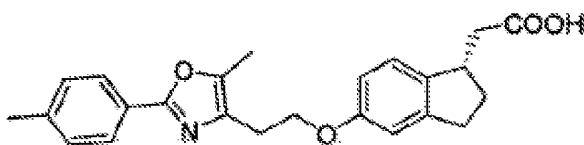


Durante 12 horas, agitou-se à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de Ar uma suspensão de [(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo preparado no exemplo 135 (507,5 mg, 2,30 mmol), 2-[5-metil-2-(4-

metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-etanol preparado no exemplo 10 (500 mg, 2,30 mmol), TMAD (792,6 mg, 4,60 mmol) e Ph_3P (1,21 g, 4,60 mmol) em 15 mL de DCM anidro. Removeu-se o DCM sob pressão reduzida. Por cromatografia intermitente sobre gel de sílica, utilizando 1% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, obteve-se 2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-(1,3-oxazol-4-il)]-etoxi}-indanil)-acetato de etilo (776,3 mg, 1,85 mmol, 80,5%). HPLC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z 420,5.

Exemplo 137

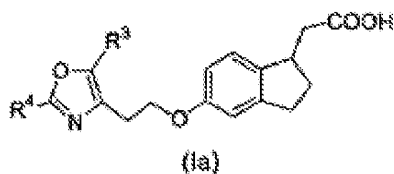
Preparação do ácido 2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-(1,3-oxazol-4-il)]-etoxi}-indanil)-acético



Adicionou-se 2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-(1,3-oxazol-4-il)]-etoxi}-indanil)-acetato de etilo (Exemplo 136, 776,3 mg, 1,85 mmol) em THF (4,0 mL) a uma mistura de LiOH aquoso (2 M, 3,7 mL, 7,4 mmol), água (2,0 mL) e EtOH (4,0 mL), à temperatura ambiente. A mistura resultante ficou turva. Aqueceu-se esta mistura até 40°C (temperatura do banho de óleo). Deu-se a reacção por completa ao fim de 1,5 horas. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente uma solução de HCl 1 N à mistura até se obter um valor de pH de 4,0. Extraíu-se o composto com EtOAc (3 x 20 mL). Secou-se (Na_2SO_4) as camadas orgânicas combinadas e evaporou-se. Por cromatografia intermitente do resíduo obteve-se o ácido 2-((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-(1,3-oxazol-4-il)]-etoxi}-indanil)-acético (616,8 mg, 1,57 mmol, 85%) com o aspecto de um sólido branco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,83 (d, 2H), 7,21 (d, 2H),

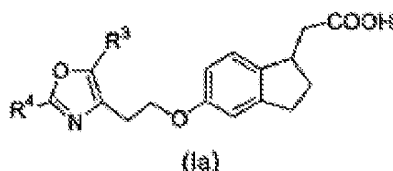
7,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,45 (q, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (m, 2H).

Os compostos de fórmula estrutural Ia, agrupados no quadro 4 *infra*, foram preparados de um modo idêntico, utilizando os métodos descritos antes para nos exemplos 129 a 137 e substituindo os materiais de partida adequados.

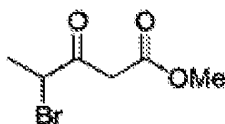
QUADRO 4**Exemplos de Preparação dos Compostos de Fórmula Estrutural
(Ia)**

Ex. N°	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H] ⁺
138	Me	4-MeO-Ph	408,5
139	Me	3-MeO-Ph	408,5
140	Me	4-Et-Ph	406,5
141	Me	4-CF ₃ -Ph	446,5
142	Me	2-naftilo	428,5
143	Me	4-(t Bu)-Ph	434,6
144	Me	4-(n-Bu)-Ph	434,6
145	Me		422,5
146	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	406,5
147	Me	4-Me-Ph	392,5
148	Me	3-F-Ph	396,5
149	Me	2-benzotienilo	434,5
150	Me	4-i-Pr-Ph	420,6
151	Me	cic-Pentilo	370,5
152	Me	cic-hexilo	384,5
153	Me	PhCH ₂	392,5
154	Me	4-F-3-Me-Ph	410,5
155	Me	3-F-4-Me-Ph	410,5
156	Me	4-F-Ph	396,5
157	Et	Ph	392,5
158	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	447,4

(continuação)

Exemplos de Preparação dos Compostos de Fórmula Estrutural**(Ia)**

Ex. N°	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H] ⁺
159	<i>n</i> -Pr	Ph	406,5
160	Me	4-Ph-Ph	454,5
161	Me	3-Cl-Ph	412,4
162	Me	3-Me-Ph	392,5
163	Me	4-CN-Ph	403,4
164	Me	3-CN-Ph	403,4
165	Me	4-Cl-Ph	412,4
166	Me	3-CF ₃ -Ph	446,4
167	Et	4-Et-Ph	420,5
168	Et	4-Me-Ph	406,5
169	Et	4-MeO-Ph	422,4

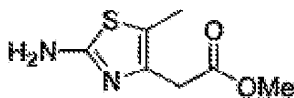
Exemplo 170**Preparação de 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo**

Sob uma atmosfera de Ar, carregou-se um balão de três vias seco com uma solução de propionilacetato de metilo (20 g, 154 mmol) em CHCl₃ (100 mL). Utilizando um funil de adição, adicionou-se, gota a gota, bromo (7,9 mL, 24,6 g,

154 mmol) durante um período de 2 horas a 0°C. Deixou-se a mistura de reacção aquecer lentamente até à temperatura ambiente e agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro. Adicionou-se lentamente uma solução saturada de Na₂CO₃ (40 mL), depois agitou-se a mistura de reacção durante mais 15 minutos, separou-se as camadas de solventes e extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂ (50 mL). Secou-se (Na₂SO₄) as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se então o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (10:1 de hexano/EtOAc) para se obter o brometo desejado com o aspecto de um óleo amarelo claro (25 g, 78%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,80 (d, 3H), 3,64-3,92 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,61 (q, 1H).

Exemplo 171

Preparação de (2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)-acetato de metilo

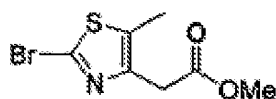


A uma solução do brometo do exemplo 170 (18 g, 86 mmol) em tolueno (100 mL) adicionou-se tioureia (10,5 g, 138 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção até 100°C durante 1 hora, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo com CH₂Cl₂ (100 mL), adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (75 mL) e agitou-se vigorosamente a mistura durante 10 minutos. Separou-se a camada orgânica, secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Deixou-se então recrystalizar o resíduo a partir de CH₂Cl₂/hexano para se obter o produto (10 g, 63%) com o

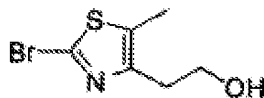
aspecto de um sólido branco. ($C_7H_{10}N_2O_2S$): LC-MS, TR 0,76 minutos, M+H 187,0; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,83-4,95 (s largo, 2H).

Exemplo 172

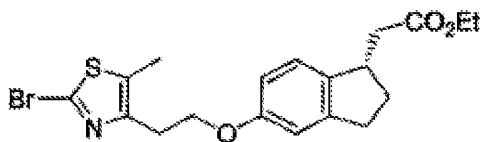
Preparação de (2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)-acetato de metilo



A uma solução de $CuBr_2$ (4,03 g, 18,1 mmol) e nitrito de t-butilo (2,82 mL, 23,8 mmol) em MeCN (210 mL) adicionou-se o composto do exemplo 170 (2,95 g, 15,9 mmol) a $-20^\circ C$. Deixou-se aquecer lentamente a mistura de reação até $15^\circ C$, verificando-se nesse momento libertação de N_2 . Após agitação durante mais 2 horas a $15^\circ C$, diluiu-se a mistura de reação com Et_2O (400 mL) e lavou-se com uma solução de HCl a 10% (200 mL). Separou-se as camadas de solvente, extraiu-se novamente a camada aquosa com Et_2O (2 x 300 mL), secou-se ($MgSO_4$) as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se então o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (98:2 de hexano/ $EtOAc$) para se obter o brometo do exemplo 172 (1,6 g, 40%) com o aspecto de um óleo incolor que solidificou em repouso. ($C_7H_8BrNO_2S$): LC-MS, TR 2,56 minutos, M+H 250,3; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Exemplo 173**Preparação de 2-(2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)-etanol**

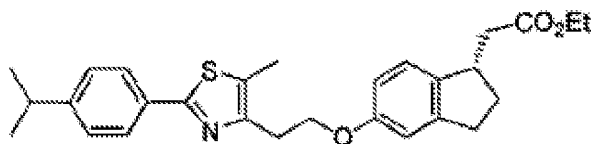
A uma solução do éster preparado no exemplo 172 (3,80 g, 15,2 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) adicionou-se DIBAL-H (33,4 mL, 33,4 mmol de uma solução 1,0 M em tolueno) a -78°C. Decorridos 15 minutos, aqueceu-se a solução até 0°C e agitou-se durante mais 90 minutos. Adicionou-se então, gota a gota, uma solução aquosa de HCl 2 N (50 mL) para extinguir o excesso de DIBAL-H. Separou-se as camadas de solvente e extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). Secou-se (MgSO₄) as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (5:2 hexano/EtOAc) para se obter o produto (2,5 g, 74%) com o aspecto de um óleo amarelado, que solidificou em repouso. (C₆H₈BrNOS) LC-MS, TR 1,38 minutos, M+H 221,0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,31 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,90-3,00 (s largo, 1H), 3,89 (t, 2H).

Exemplo 174**Preparação de {(1S)-5-[2-(2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acetato de etilo**

Passo 1. A uma solução do exemplo 173 (975 mg, 4,39 mmol) e [(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo (1,06 g, 4,83 mmol) em THF (20 mL) adicionou-se

Ph₃P (1,88 g, 7,46 mmol) e ADDP (1,96 g, 7,46 mmol). Agitou-se vigorosamente a mistura à temperatura ambiente durante 72 horas, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (6:1 de hexano/EtOAc) para se obter o produto (1,4 g, 76%) com o aspecto de um óleo incolor, que solidifica em repouso. (C₁₉H₂₂BrNO₃S) LC-MS, TR 3,92 minutos, M+H 424,5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 1,65-1,81 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,75-2,93 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,44-3,56 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

Preparação de ((1S)-5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acetato de etilo

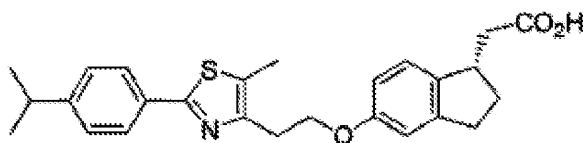


Passo 2. A uma mistura de tolueno (15 mL) e 1,4-dioxano (3 mL), adicionou-se o composto do passo 1 (300 mg, 0,708 mmol), ácido 4-isopropil-benzeno-borónico (464 mg, 2,83 mmol) e PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (52 mg, 0,071 mmol). Fez-se passar uma corrente de Ar através da mistura durante 30 minutos, depois adicionou-se uma solução de Na₂CO₃ 2 N (3,7 mL, 7,08 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção até 75°C durante 18 horas. Arrefeceu-se então a mistura de reacção até à temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc (200 mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL). Secou-se (Na₂SO₄) a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por

cromatografia intermitente através de gel de sílica (8:1 de hexano/EtOAc), para se obter o produto (305 mg, 93%) com o aspecto de um óleo incolor. ($C_{28}H_{33}NO_3S$): LC-MS, TR 5,17 minutos, M+H 464,5; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,17-1,31 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,65-1,82 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,78-3,00 (m, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,27 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,55 (quarteto AB, 4H).

Exemplo 175

Preparação do ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético

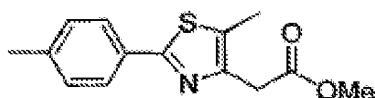


A uma solução do exemplo 174 (305 mg, 0,657 mmol) numa mistura de THF (8 mL), água (8 mL) e EtOH (4 mL), adicionou-se LiOH (63 mg, 2,63 mmol). Agi vigorosamente a mistura de reacção durante 24 horas, diluiu-se com água (20 mL) e lavou-se com Et_2O (10 mL). Acidificou-se então a fase aquosa até um valor de pH de ~1 utilizando HCl 1 N e depois extraiu-se com CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). Secou-se (Na_2SO_4) as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se então o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (95:5 de $CH_2Cl_2/MeOH$) para se obter o produto (189 mg, 66%) com o aspecto de um sólido branco. ($C_{26}H_{29}NO_3S$): LC-MS, TR 3,95 minutos, M+H 436,4; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,45 (s,

3H), 2,74-2,98 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (quarteto AB, 4H).

Exemplo 176

Preparação de [5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-acetato de metilo



A uma solução do brometo do exemplo 170 (1,15 g, 5,52 mmol) em tolueno (20 mL) adicionou-se 4-metil-tiobenzamida (1,0 g, 6,6 mmol). Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 15 horas, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc (150 mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO_3 (50 mL) e depois com uma solução saturada de NH_4Cl (50 mL). Secou-se (Na_2SO_4) a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se então o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (9:1 de hexano/EtOAc) para se obter o produto com o aspecto de um óleo rosado que solidificou em repouso (1,14 g, 62%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,49 (quarteto AB, 4H); Fr (0,4, eluente 9:1 de hexano/EtOAc).

Exemplo 177

Preparação de 2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-etanol

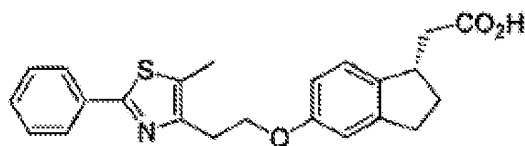


A uma solução de tiazole do exemplo 176 (1,14 g, 4,37 mmol) em THF (60 mL) a 0°C, adicionou-se progressivamente LiAlH₄ (663 mg, 17,5 mmol). Decorridos 30 minutos, aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 60 minutos. Arrefeceu-se então a mistura de reacção até 0°C e extinguiu-se o excesso de LiAlH₄ por adição, gota a gota e sequencial, de água (5 mL), NaOH 1 N (10 mL) e água (5 mL). Diluiu-se então a mistura com uma solução saturada do sal de Rochelle e extraiu-se com EtOAc (4 x 75 mL). Secou-se (Na₂SO₄) as fases orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente através de gel de sílica (3:2 de hexano/EtOAc) para se obter o produto com o aspecto de um sólido branco (830 mg, 82%). (C₁₃H₁₅NOS): LC-MS, TR 2,50 minutos, M+H 234,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,92-4,01 (t largo, 2H), 4,04-4,15 (s largo, 1H), 7,45 (quarteto AB, 4H).

Os compostos a seguir apresentados foram sintetizados utilizando um dos dois procedimentos descritos antes nos exemplos 170 a 177.

Exemplo 178

Ácido [(1S)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético

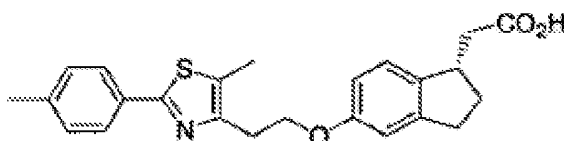


(C₂₃H₂₃NO₃S): LC-MS TR 3,56 minutos, M+H 394,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,61-1,78 (m, 1H), 2,19-2,50 (m, 2H), 2,30 (s,

3H), 2,62-2,91 (m, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 7,74-7,83 (m, 2H).

Exemplo 179

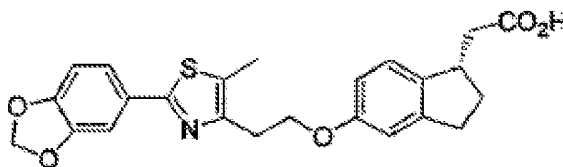
Ácido ((1S)-5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₅NO₃S): LC-MS, TR 3,57 minutos, M+H 408,5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,61-1,68 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,37 [escondido] (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,42 (quarteto AB, 4H), 7,81-8,30 (lr, 1H).

Exemplo 180

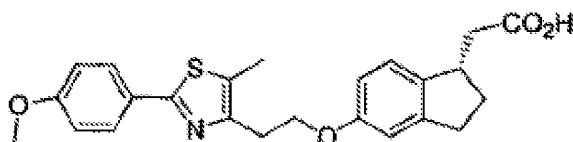
Ácido ((1S)-5-{2-[1-(2,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₃NO₅S): LC-MS, TR 4,04 minutos, M+H 438,5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,71-1,83 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,76-2,96 (m, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H).

Exemplo 181

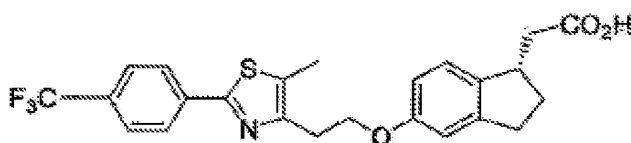
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₅NO₄S): LC-MS, TR 4,01 minutos, M+H 424,5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,72-2,95 (m, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (quarteto AB, 4H).

Exemplo 182

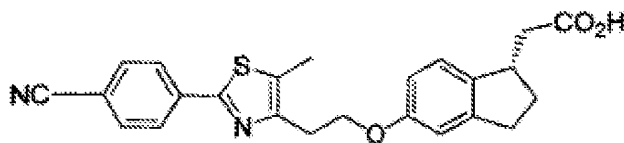
Ácido [(1S)-5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-tiazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético



(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, TR 4,47 minutos, M+H 462,4; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,63-1,81 (m, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,74-2,95 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,87 (quarteto AB, 4H).

Exemplo 183

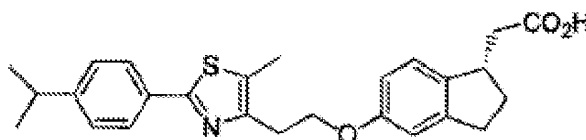
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₂N₂O₃S): LC-MS, TR 3,43 minutos, M+H 419,6; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,68-1,85 (m, 1H), 2,31-2,49 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,77 (dd, 1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,43-3,56 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,86 (cuarteto AB, 4H).

Exemplo 184

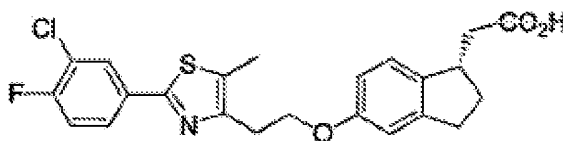
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₆H₂₉NO₃S): LC-MS, TR 3,95 minutos, M+H 436,4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74-2,98 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,51 (cuarteto AB, 4H).

Exemplo 185

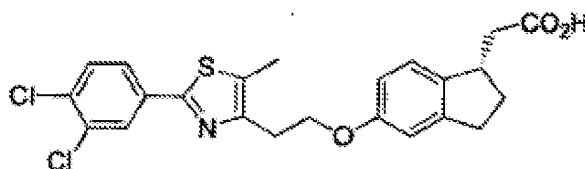
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₁ClFNO₃S): LC-MS, TR 3,89 minutos, M+H 446,4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,68-1,86 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,47-3,59 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H).

Exemplo 186

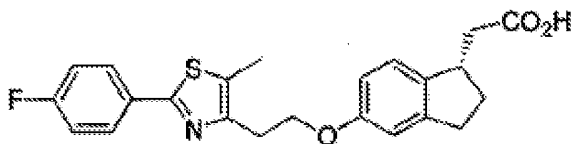
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₁Cl₂NO₃S): LC-MS, TR 4,12 minutos, M+H 462,0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,74-1,88 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,73-2,93 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H).

Exemplo 187

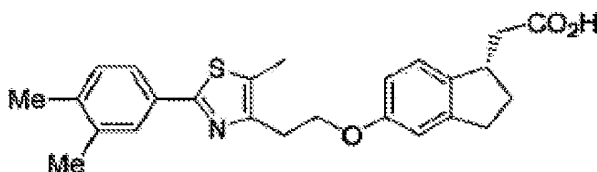
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₂FNO₃S): LC-MS, TR 3,58 minutos, M+H 412,4; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,77 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 2H).

Exemplo 188

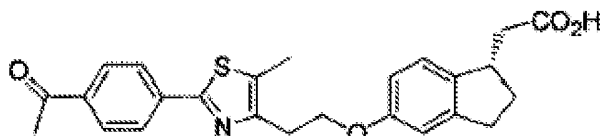
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₅H₂₇NO₃S): LC-MS, TR 4,39 minutos, M+H 422,3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,83 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37-2,50 [escondido] (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (s, 1H).

Exemplo 189

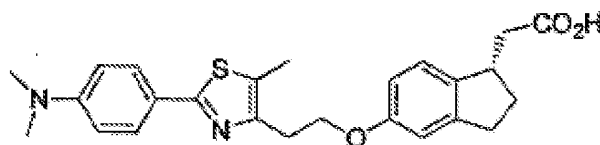
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-acetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₅H₂₅NO₄S): LC-MS, TR 4,01 minutos, M+H 436,3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,95-8,03 (m, 4H).

Exemplo 190

Ácido [(1S)-5-(2-{2-[4-(dimetilamino)-fenil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético

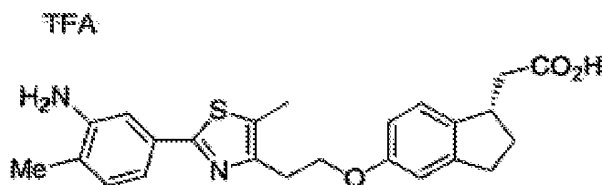


(C₂₅H₂₈N₂O₃S): LC-MS, TR 2,95 minutos, M+H 437,2; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,65 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,36 (s,

3H), 2,63-2,84 (m, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,03 (t, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (cuarteto AB, 4H).

Exemplo 191

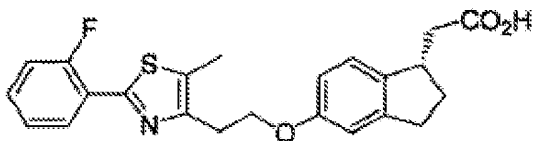
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3-amino-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₆N₂O₃S.C₂F₃O₂): LC-MS, TR 3,5 minutos, M+H 423,3;
¹H NMR (CD₃OD): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,41-3,56 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H).

Exemplo 192

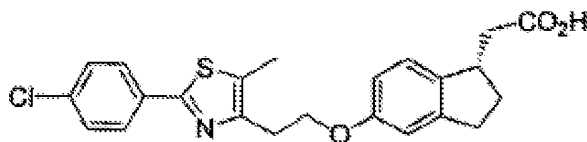
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₂FNO₃S): LC-MS, TR 4,25 minutos, M+H 412,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,74-2,94 (m, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,42-3,60 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,06-7,35 (m, 4H), 8,21 (t, 1H).

Exemplo 193

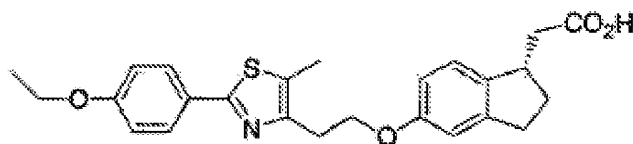
Ácido [(1S)-5-{2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₂ClNO₃S): LC-MS, TR 4,44 minutos, M+H 428,2;
¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,81 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,42-3,60 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Exemplo 194

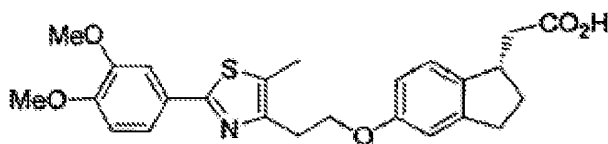
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(4-etoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₅H₂₇NO₄S): LC-MS, TR 3,55 minutos, M+H 438,5; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,42-3,59 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

Exemplo 195

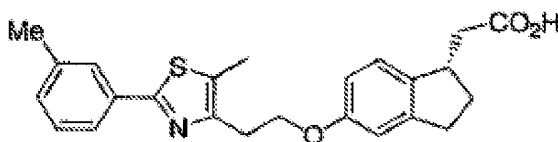
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₅H₂₇NO₅S): LC-MS, TR 3,86 minutos, M+H 454,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,67-1,82 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,71-2,87 (m, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 6,35-6,64 (s largo, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,56 (s, 1H).

Exemplo 196

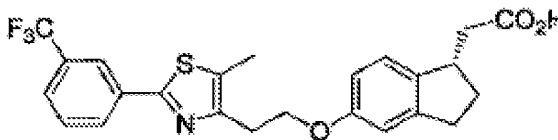
Ácido ((1S)-5-{2-[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₅NO₃S): LC-MS, TR 3,71 minutos, M+H 408,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

Exemplo 197

Ácido [(1S)-5-(2-{5-metil-2-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,3-tiazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético

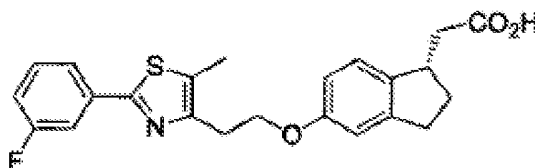


(C₂₄H₂₂F₃NO₃S): LC-MS, TR 3,90 minutos, M+H 462,1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,44-3,59 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (d,

1H), 7,52 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Exemplo 198

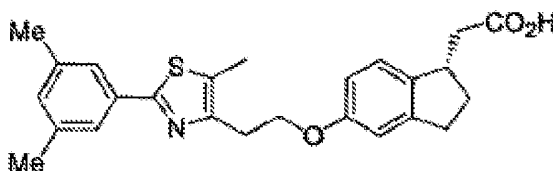
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₃H₂₂FN₃O₃S): LC-MS, TR 3,66 minutos, M+H 412,1; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,76-2,87 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H).

Exemplo 199

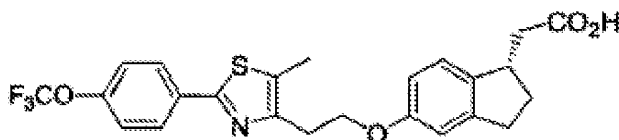
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₅H₂₇N₃O₃S): LC-MS, TR 3,88 minutos, M+H 422,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,72-1,84 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,48 (s, 2H).

Exemplo 200

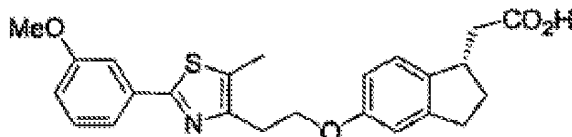
Ácido [(1S)-5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1,3-tiazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético



(C₂₄H₂₂F₃NO₄S): LC-MS, TR 3,95 minutos, M+H 478,1;
¹H NMR (CDCl₃): δ 1,72-1,84 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Exemplo 201

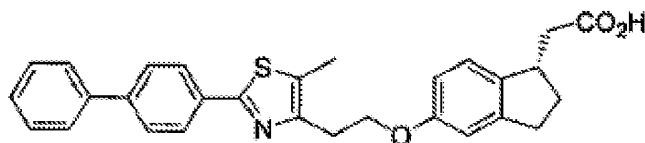
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₄H₂₅NO₄S): LC-MS, TR 3,56 minutos, M+H 424,2; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,82 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,45-3,57 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H).

Exemplo 202

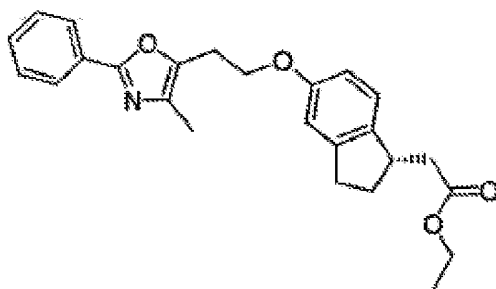
Ácido ((1S)-5-{2-[2-(1,1'-difenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



(C₂₉H₂₇NO₃S): LC-MS, TR 3,96 minutos, M+H 470,3; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,81 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,43-3,59 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,93 (d, 2H).

Exemplo 203

Preparação de {(1S)-5-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo}

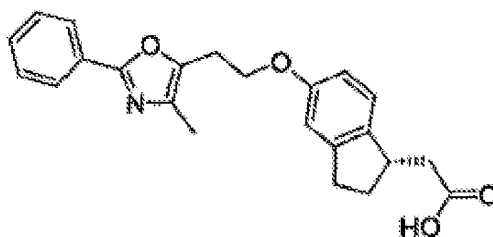


Adicionou-se ADDP (0,205 g, 0,81 mmol) a uma mistura de PPh₃ (0,212 g, 0,81 mmol), [(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo (0,107 g, 0,49 mmol) e 2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etanol (passo 4 do exemplo 51, 0,110 g, 0,54 mmol) em THF (5 mL). Agitou-se a mistura de reacção de um dia para o outro à temperatura ambiente, e adicionou-se mais ADDP (0,136 g, 0,54 mmol) e PPh₃ (0,141 g, 0,54 mmol) com CH₂Cl₂ (5 mL). Agitou-se a solução durante 24 horas à temperatura ambiente e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado e purificou-se a mistura resultante numa coluna 'Biotage', utilizando um gradiente entre 0% e 50% de EtOAc/hexano. Obteve-se {(1S)-5-[2-(4-

metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acetato de etilo (0,145 g, rendimento de 66%) com o aspecto de um óleo amarelado. ES-MS m/z 406,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 3,89; ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 3,27-2,51 (m, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,08 (t, 3H).

Exemplo 204

Preparação do ácido {(1S)-5-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acético



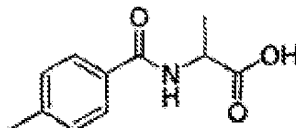
Dissolveu-se {(1S)-5-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acetato de etilo (0,135 g, 0,33 mmol) em EtOH (6 mL) e adicionou-se LiOH (0,024 g, 1,0 mmol). Adicionou-se água (3 mL) e acrescentou-se THF até a solução turva ficar límpida. Agitou-se a mistura resultante de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se HCl (2 N) para ajustar o valor de pH até 2 e depois extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Combinou-se as camadas orgânicas, secou-se e concentrou-se para se obter o ácido {(1S)-5-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-acético (0,039 g, rendimento de 30,6%) com o aspecto de um óleo incolor. ES-MS m/z 378,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 3,22; ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,1 (s 1r, 1H) 8,0-

7,95 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,27 (t, 2H) 3,47-3,40 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,90-2,68 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H).

Os compostos seguintes foram preparados e caracterizados utilizando os procedimentos descritos antes para os exemplos 51, 203 e 204 e substituindo os materiais de partida adequados.

Exemplo 205

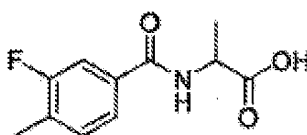
Preparação de N-(4-metilbenzoíl)-alanina



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,60 (s 1r, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,38 (q, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

Exemplo 206

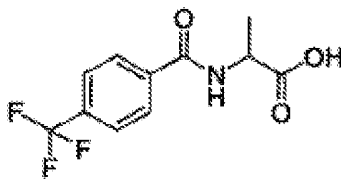
Preparação de N-(3-flúor-4-metilbenzoíl)-alanina



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,54 (s 1r, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 4,38 (q, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

Exemplo 207

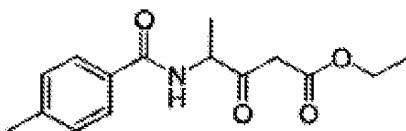
Preparação de N-[4-(trifluorometil)-benzoíl]-alanina



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,64 (s 1r, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 4,42 (q, 1H), 1,40 (d, 3H).

Exemplo 208

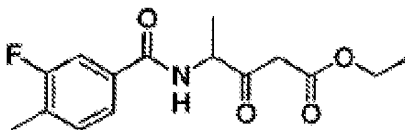
Preparação de 4-[(4-metilbenzoil)-amino]-3-oxopentanoato de etilo



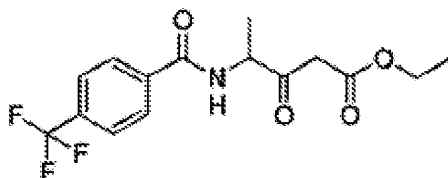
ES-MS m/z 278,38 ((MH) $^+$); HPLC TR (minutos) 2,04,
 ^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,08 (s 1r, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).

Exemplo 209

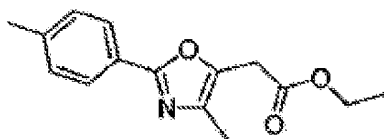
Preparação de 4-[(3-flúor-4-metkilbenzoil)-amino]-3-oxopentanoato de etilo



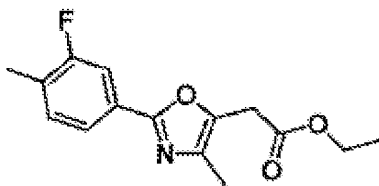
ES-MS m/z 296,4 ((MH) $^+$); HPLC TR (minutos) 2,26,
 ^1H NMR (acetona- d_6) δ 7,75-7,60 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (t, 3H).

Exemplo 210**Preparação de 3-oxo-4-{[4-(trifluorometil)-benzoil]-amino}-pentanoato de etilo**

ES-MS m/z 332,4 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,45,
¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,14 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 4,80-4,74 (m, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,21 (t, 3H).

Exemplo 211**Preparação de [4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-acetato de etilo**

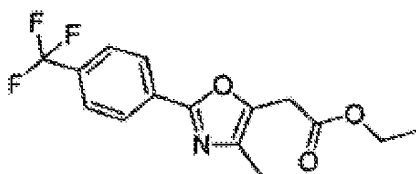
ES-MS m/z 260,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,96,
¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,86 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

Exemplo 212**Preparação de [2-(3-flúor-4-metilfenil)-4-metil-1,3-oxazol-5-il]-acetato de etilo**

ES-MS m/z 278,3 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,89, ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

Exemplo 213

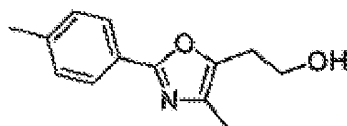
Preparação de {4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-5-il}-acetato de etilo



ES-MS m/z 314,3 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 3,27, ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,18 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

Exemplo 214

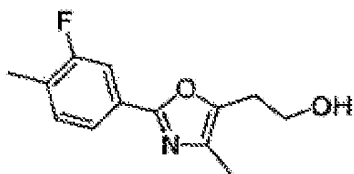
Preparação de 2-[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-etanol



ES-MS m/z 218,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,35, ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,99 (s 1r, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 215

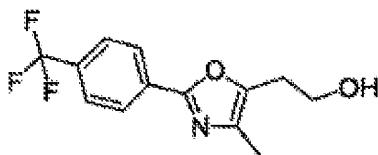
Preparação de 2-[2-(3-flúor-4-metilfenil)-4-metil-1,3-oxazol-5-il]-etanol



ES-MS m/z 236,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,46, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,09 (s lr, 1H), 2,88 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 216

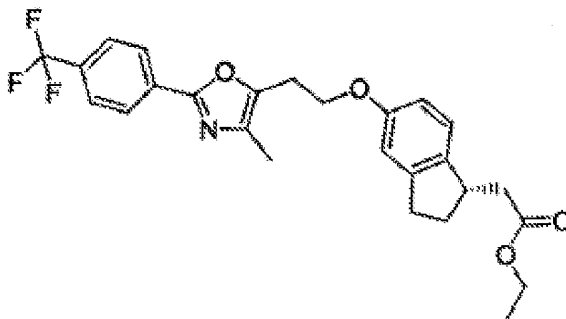
Preparação de 2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-5-il}-etanol



ES-MS m/z 272,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 2,71, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,03 (2, 2H), 7,66 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s lr, 1H).

Exemplo 217

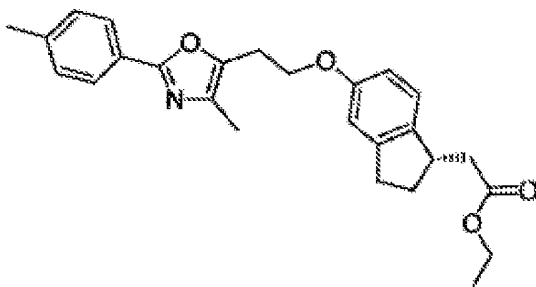
Preparação de [(1S)-5-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-5-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo



ES-MS m/z 474, 5 ($(MH)^+$); HPLC TR (minutos) 4,10, ^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,16 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,86-2,65 (m, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,22 (t, 3H).

Exemplo 218

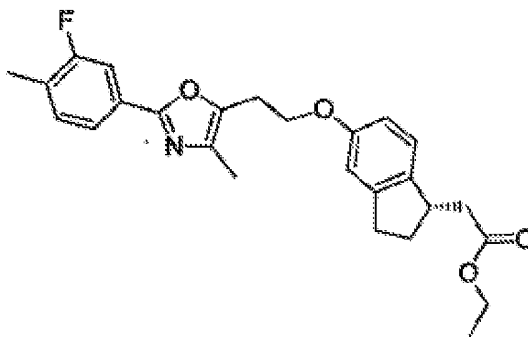
Preparação de ((1S)-5-{2-[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acetato de etilo



TCL Fr = 0,22 Hexano/EtOAc a 4:1

Exemplo 219

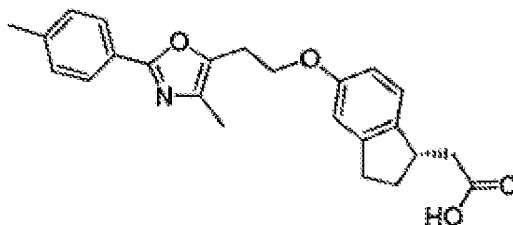
Preparação de ((1S)-5-{2-[2-(3-flúor-4-metilfenil)-4-metil-1,3-oxazol-5-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acetato de etilo



ES-MS m/z 438,2 ($(MH)^+$); HPLC TR (minutos) 4,18, ^1H NMR (acetona- d_6) δ 6,67 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,89-2,65 (m, 3H), 2,39-2,23 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,23 (t, 3H).

Exemplo 220

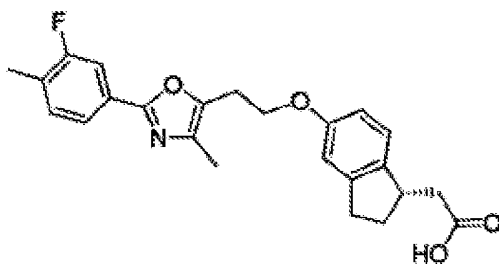
Preparação do ácido ((1S)-5-{2-[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



ES-MS m/z 392,2 ($(MH)^+$); HPLC TR (minutos) 3,36, ^1H NMR (acetona- d_6) δ 7,72 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,27-2,21 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,64-1,54 (m, 1H).

Exemplo 221

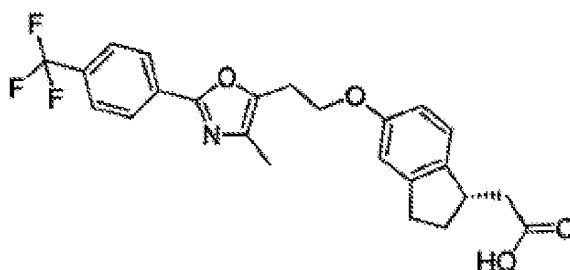
Preparação do ácido ((1S)-5-{2-[2-(3-flúor-4-metilfenil)-4-metil-1,3-oxazol-5-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acético



ES-MS m/z 410,2 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 3,49, ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,68 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,18-1,65 (m, 1H).

Exemplo 222

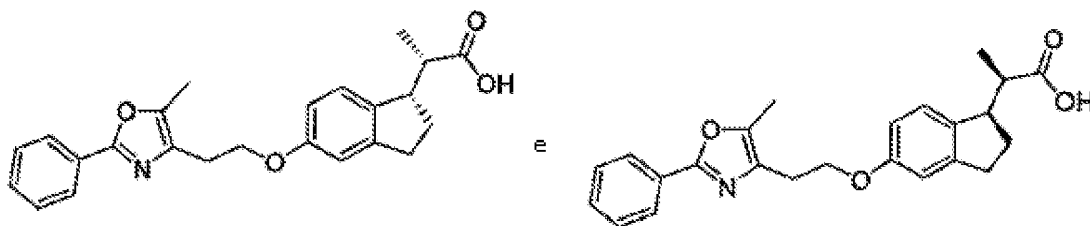
Preparação do ácido [(1S)-5-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-5-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acético



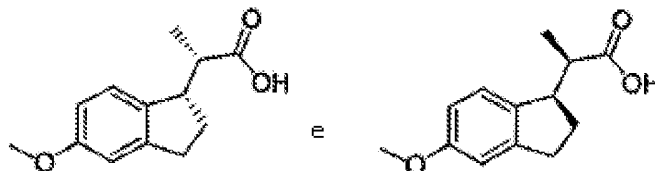
ES-MS m/z 446,5 ((MH)⁺); HPLC TR (minutos) 3,47, ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,17 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H).

Exemplo 223

Preparação do ácido (2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-propanóico e do ácido (2R)-2-{(1R)-5-(2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-propanóico

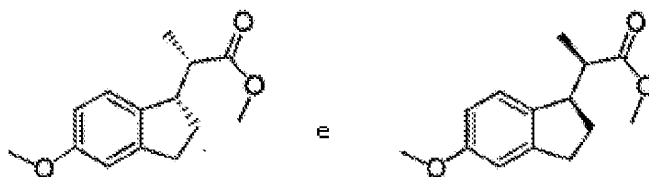


Passo 1. Preparação do ácido (2S)-2-[(S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanóico e do ácido (2R)-2-[(1R)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanóico



Fez-se reagir o ácido (exemplo 2b), utilizando um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 4, sob um pressão de 60 psi de H_2 , e utilizando 4,5 g de material de partida, 1,04 g de catalisador e 4,5 mL de trietilamina em 45 mL de etanol e 5 mL de THF. Por processamento extractivo convencional obteve-se 3,22 g de produto. O tempo de retenção de LC/MS foi de 2,41 minutos, NMR (d_6 -DMSO): 0,87 (d, 3H, α -metilo), 1,75 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,66 (s, 3H, metoxi), 6,65 (m, 1H, arilo), 6,76 (s, 1H, arilo), 7,04 (d, 1H, arilo) 12,18 (sl, 1H, ácido).

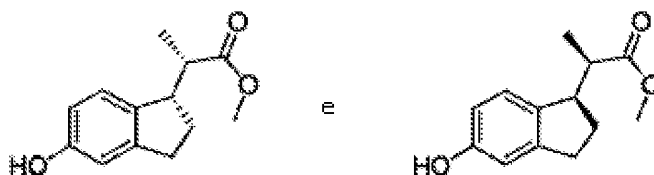
Passo 2. Preparação de (2S)-2-[(1S)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-il]-propanoato de metilo e (2R)-2-[(1R)-5-metoxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanoato de metilo



Preparou-se o composto por reacção de 1,5 g de ácido de partida, 0,93 mL de iodometano e 1,75 g de bicarbonato de sódio em 10 mL de metanol, sob condições de esterificação convencionais, tal como descrito no exemplo 6. Obteve-se 1,53 g, 96%. (NMR (CD_2Cl_2): 1,05 (d, 3H, α -

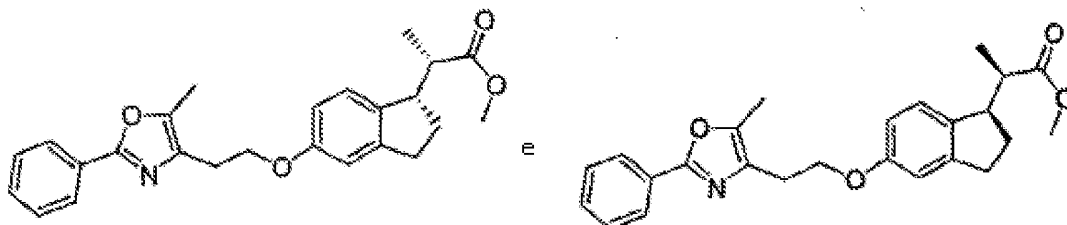
metilo), 1,88 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,68 (s, 3H, metoxi), 3,77 (s, 3H, éster).

Passo 3. Preparação de (2S)-2-[(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-il]-propanoato de metilo e (2R)-2-[(1R)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanoato de metilo



Utilizando as condições de desmetilação descritas no exemplo 7 (1,53 g de material de partida, 4,35 g de AlCl_3 e 2,4 mL de etanotiol em 20 mL de diclorometano), obteve-se 1,21 g do produto (84%). (NMR (CD_2Cl_2): 1,05 (d, 3H, α -metilo), 1,88 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (s, 3H, éster), 6,60 (m, 1H, arilo), 6,69 (s, 1H, arilo), 6,93 (d, 1H, arilo).

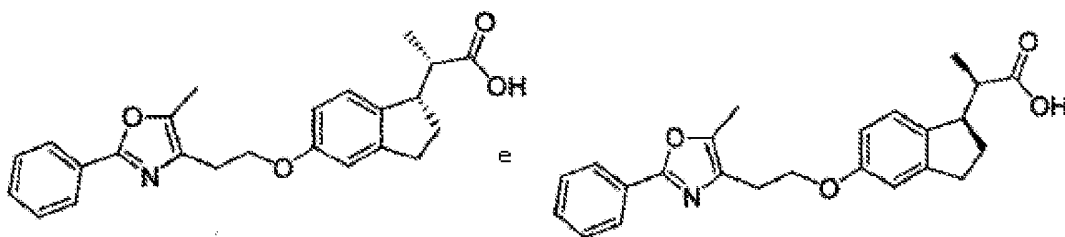
Passo 4. Preparação de (2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-propanoato de metilo e (2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-propanoato de metilo



Utilizando o procedimento convencional de acoplamento de Mitsunobu tal como descrito no exemplo 11 (0,100 g do fenol de partida, 0,110 g de oxazoliletanol, 0,143 g trifenilfosfina e 0,137 g de ADDP em 2 mL de

diclorometano), obteve-se 0,107 g (58%) de produto, após cromatografia em 15% de EtOAc/hexano. NMR (CD_2Cl_2): 1,62-1,87 (m, 4H), 2,40 (s, 3H, oxazole-metilo), 2,98 (t, 2H, metileno), 3,23 (m, 1H), 3,63 (s, 3H, éster), 6,60 (s, 1H, arilo), 6,64 (m, 1H, arilo), 7,42 (m, 3H, arilo), 8,00 (m, 2H, arilo).

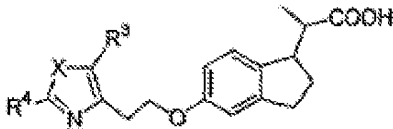
Passo 5. Ácido (2S)-2-[(1S)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanóico e ácido (2R)-2-[(1R)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-propanóico

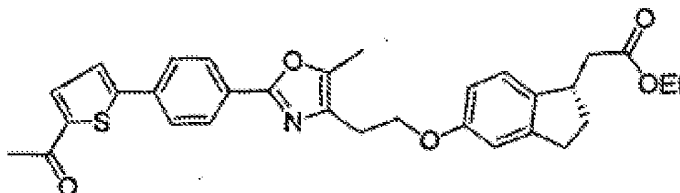


Aplicou-se as condições de hidrólise com LiOH a 0,090 g de éster de partida, proporcionando 0,082 g (95%) de produto. NMR (CD_3OD): 0,4-0,75 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,75 (t, 2H, metileno), 2,00 (m, 1H), 2,99 (t, 2H, metileno), 5,39 (s, 1H, arilo), 5,48 (m, 1H, arilo), 5,83 (d, 1H, arilo), 6,27 (m, 3H, arilo), 6,76 (m, 2H, arilo).

Utilizando os métodos descritos antes e os materiais de partida adequados, foram preparados de um modo idêntico compostos suplementares (2S,1S) e (2R,1R), quer sob a forma de misturas diastereoméricas (isto é, sin, {(2S,1S)/(2R,1R)} e/ou anti {(2R,1S)/(2S,1R)}) quer como enantiômeros individuais. Estes compostos estão agrupados no quadro 5.

Quadro 5

						
Ex. N°	R ³	R ⁴	X	Isómero	HPLC RT (min)	LC-MS [M+H] ⁺
224	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	4,10	460,0
225	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	sin racemato	4,10	460,0
226	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	sin racemato	4,32	420,4
227	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	4,32	420,4
228	Me	3-Me-Ph	O	sin racemato	4,19	406,3
229	Me	4-CF ₃ -Ph	O	sin racemato	3,73	460,2
230	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	3,73	460,2
231	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2 <i>R</i> ,1 <i>R</i>	3,73	460,2
232	Me	4-Cl-Ph	O	sin racemato	3,61	426,2
233	Me	4-Et-Ph	O	sin racemato	3,70	420,3
234	Me	4-Et-Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	3,70	420,3
235	Me	4-Et-Ph	O	2 <i>R</i> ,1 <i>R</i>	3,70	420,3
236	Me	4-Et-Ph	O	mistura sin/anti	3,70	420,3
237	Me	4-Et-Ph	O	2 <i>R</i> ,1 <i>S</i>	3,70	420,3
238	Me	4-Et-Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>R</i>	3,70	420,3
239	Me	4-MeO-Ph	O	sin racemato	3,37	422,3
240	Me	4-MeO-Ph	O	2 <i>R</i> ,1 <i>R</i>	3,37	422,3
241	Me	4-MeO-Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	3,37	422,3
242	Me	4-n-Bu-Ph	O	sin racemato	4,08	448,4
243	Me	4-t-Bu-Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	4,59	448,4
244	Et	4-t-Bu-Ph	O	sin racemato	4,59	448,4
245	Me	4-MeO-Ph	O	2 <i>S</i> ,1 <i>S</i>	3,58	-
246	Me	4-Cl-Ph	S	sin racemato	3,84	442,2
247	Me	4-Me-Ph	S	sin racemato	4,34	442,3

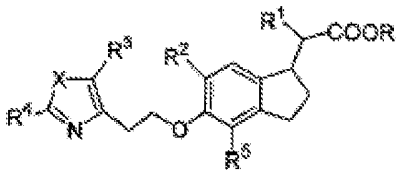
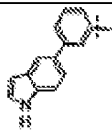
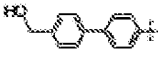
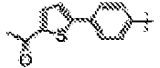
Exemplo 248**Preparação de [(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-acetil-2-tienil)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo**

A uma solução que contém ((1S)-5-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]-etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-acetato de etilo (0,100 g, 0,21 mmol) [preparada a partir de 2-[5-metil-2-(4-bromofenil)-1,3-oxazol-4-il]-etanol e de [(1S)-5-hidroxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo (exemplo 135)], 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloro-paládio(II) (16,9 mg, 0,02 mmol) e ácido 5-acetil-2-tienilborónico (0,062 g, 0,41 mmol) em tolueno e dioxano desgaseificados (4:1, 2 mL) adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio 2 M (0,5 mL). Aqueceu-se a mistura até 85°C durante 16 horas. Evaporou-se os solventes sob uma pressão hipobárica, dissolveu-se o resíduo em metanol e acetonitrilo e filtrou-se através de um cartucho de extracção de fase inversa C8. Evaporou-se os solventes, dissolveu-se o resíduo em acetonitrilo e purificou-se por HPLC para se obter [(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-acetil-2-tienil)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}-etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]-acetato de etilo com um rendimento de 46%. (50 mg, 0,09 mmol) MS (electropulverização) 530,4 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,37 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,17 (m,

4H), 6,67 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

Estão descritos no quadro 6 a seguir apresentado outros compostos que foram preparados utilizando materiais de partida análogos e o método descrito no exemplo 248 em conjunto com a hidrólise descrita no exemplo 11.

Quadro 6

								
Ex. N°	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺
249	H	H	H	Me		H	O	493,3
250	H	H	H	Me		H	O	484,2
251	H	H	H	Me		H	O	502,2

AVALIAÇÃO DOS COMPOSTOS

É possível efectuar a demonstração da actividade dos compostos da presente invenção através de ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico para o tratamento de diabetes e de distúrbios associados, tais como a síndrome X, tolerância deficiente à glicose, níveis deficientes de glicose em jejum e hiperinsulinemia, ou doenças ateroscleróticas e distúrbios

associados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, é possível utilizar os ensaios seguintes.

Ligação ao receptor de insulina em células 3T3-L1 tratadas com compostos

Em placas TC de fundo plano 'Costar', introduziu-se células 3T3-L1 à razão de 9300 células por cavidade e manteve-se a incubar durante 1 semana até terem decorrido 2 dias após a sua confluência (v.g., as células atingiram a densidade máxima). As células foram então tratadas, durante 2 dias, com meios de diferenciação (meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), 100 µg/mL de penicilina/estreptomicina, L-glutamina 2 mM, soro fetal de bovino a 10%) que continham factor de crescimento humano de tipo insulínico 0,5 µM (IGF-1) e compostos de ensaio. Após o tratamento, substituiu-se os meios por meios de diferenciação e manteve-se as células a incubar durante 4 dias. As células foram então testadas quanto à actividade do receptor de insulina. Após a lavagem das células com tampão, efectuou-se a sua incubação com ¹²⁵I-insulina 0,1 nM e insulina não marcada (+/-) 100 nM, e manteve-se a incubar à temperatura ambiente durante 1 hora. Lavou-se então as células três vezes com tampão, dissolveu-se com NaOH 1 N e efectuou-se a sua contagem num contador gama. Determinou-se um valor CE50 no caso de se atingir um determinado patamar e depois mediu-se a estimulação máxima percentual.

Ensaaios in vivo**Método para medir os níveis de glicose no sangue**

Fez-se sangrar (quer pela veia ocular quer pela veia da cauda) murganhos da estirpe db/db (fornecidos por Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) e agrupou-se de acordo com os níveis médios equivalentes de glicose no sangue. Foram-lhes administradas doses orais do composto de ensaio (por tubo gástrico num veículo farmacologicamente aceitável), uma vez por dia, durante 14 dias. Em tal momento, fez-se sangrar novamente os animais, quer pela veia ocular quer pela veia da cauda, e determinou-se os níveis de glicose no sangue. Em cada um dos casos, mediu-se os níveis de glicose com um glicómetro 'Elite XL' (Bayer Corporation, Elkhart, IN).

Método para medir os níveis de triglicéridos

Fez-se sangrar (quer pela veia ocular quer pela veia da cauda) murganhos da estirpe hApoA1 (fornecidos por Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) e agrupou-se de acordo com os níveis médios equivalentes séricos de triglicéridos. Foram-lhes administradas doses orais do composto de ensaio (por tubo gástrico num veículo farmacologicamente aceitável), uma vez por dia, durante 8 dias. Fez-se sangrar novamente os animais, quer pela veia ocular quer pela veia da cauda, e determinou-se os níveis séricos de triglicéridos. Em cada um dos casos, mediu-se os níveis de triglicéridos utilizando um dispositivo 'Technicon Axon Autoanalyzer' (Bayer Corporation, Tarrytown, NY).

Método para medir os níveis de colesterol HDL

Para se determinar os níveis plasmáticos de colesterol HDL, fez-se sangrar murganhos da estirpe hApoA1 e agrupou-se de acordo com os níveis médios equivalentes de colesterol HDL no plasma. Foram-lhes administradas doses orais de veículo ou do composto de ensaio, uma vez por dia, durante 7 dias, e depois fez-se sangrar novamente ao oitavo dia. Analisou-se o plasma quanto ao colesterol HDL utilizando um dispositivo 'Synchron Clinical System' (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Método para medir os níveis totais de colesterol, colesterol HDL, triglicéridos e glicose

De acordo com outro ensaio *in vivo*, fez-se sangrar macacos obesos, depois foram-lhes administradas doses orais de veículo ou do composto de ensaio, uma vez por dia, durante 4 semanas, e depois fez-se sangrar novamente. Analisou-se o soro quanto ao níveis totais de colesterol, colesterol HDL, triglicéridos e glicose utilizando o dispositivo 'Synchron Clinical System' (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). A análise da subclasse lipoproteica é efectuada por espectroscopia NMR, tal como descrito por Oliver *et al.*, (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 5306-5311, 2001).

Método para medir o efeito sobre os parâmetros cardiovasculares

Também se efectuou a avaliação dos parâmetros cardiovasculares (v.g., ritmo cardíaco e pressão sanguínea). Administrou-se a ratos da estirpe SHR doses orais de veículo ou do composto de ensaio, uma vez por dia, durante 2 semanas. Mediu-se a pressão sanguínea e o ritmo

cardíaco utilizando o método de aperto da cauda, tal como descrito por Grinsell *et al.*, (Am. J. Hypertens. 13: 370-375, 2000). Nos macacos, a pressão sanguínea e o ritmo cardíaco são monitorizados tal como descrito por Shen *et al.*, (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278: 1435-1443, 1996).

Os compostos da presente invenção foram testados nos ensaios anteriores e segundo o perfis de actividade resultantes, concluiu-se que tinham um efeito sobre os níveis de glicose no sangue e os níveis séricos de triglicéridos e que, por tal motivo, são potencialmente úteis para o tratamento de diabetes e de distúrbios associados, tais como síndrome X, tolerância deficiente à glicose, níveis deficientes de glicose em jejum e hiperinsulinemia, ou doenças cardiovasculares e distúrbios associados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia.

Composições farmacêuticas

Com base nos testes anteriores, ou em outros ensaios bem conhecidos utilizados para medir a eficácia do tratamento dos estados patológicos identificados antes em mamíferos, e por comparação destes resultados com os resultados de fármacos conhecidos que são utilizados para o tratamento destes estados patológicos, a dosagem eficaz dos compostos da presente invenção pode ser facilmente determinada para o tratamento de cada indicação desejada. A quantidade de ingrediente activo que se deve administrar para o tratamento de um destes estados pode variar amplamente, de acordo com considerações tais como o composto particular e a unidade de dosagem utilizados, a via de administração, o período de tratamento, a idade e o

sexo do paciente que se pretende tratar e a natureza e a extensão do estado patológico que se pretende tratar.

De um modo geral, a quantidade total de ingrediente activo que se irá administrar pode variar entre cerca de 0,001 mg/kg e cerca de 200 mg/kg e de preferência entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia. Uma dosagem unitária podem conter entre cerca de 0,05 mg e cerca de 1500 mg de ingrediente activo e pode ser administrada uma ou várias vezes ao dia. A dosagem diária para administração por injeção, incluindo injeções intravenosas, intramusculares, subcutâneas e parentéricas, e a utilização de técnicas de infusão pode estar compreendida entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 200 mg/kg. O regime de dosagem rectal diária pode estar compreendido entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 200 mg/kg do peso corporal total. A concentração transdérmica pode ser a concentração necessária para manter uma dosagem diária compreendida entre cerca de 0,01 mg/kg e 200 mg/kg.

Evidentemente, o regime específico de dosagem inicial e de continuação para cada paciente irá variar de acordo com a natureza e a gravidade do estado patológico conforme determinado pelo médico que o acompanha, com a actividade do composto específico utilizado, com a idade do paciente, com a dieta do paciente, com o tempo de administração, com a via de administração, com a taxa de excreção do fármaco, com as combinações de fármacos e semelhantes. A forma desejada de tratamento e o número de doses de um composto da presente invenção ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável poderá ser determinada pelos especialistas na matéria nos ensaios de tratamentos convencionais.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para alcançar o efeito farmacológico desejado, por administração a um paciente que dele necessite, numa composição farmacêutica com uma formulação adequada. O paciente, para o propósito desta invenção, é um mamífero, incluindo os seres humanos, que necessita de tratamento para um estado patológico ou para uma doença particular. Assim, a presente invenção compreende composições farmacêuticas que são constituídas por um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz sob o ponto de vista farmacêutico de um composto identificado pelos métodos aqui descritos ou um seu sal ou éster farmaceuticamente aceitável. Como veículo farmaceuticamente aceitável refere-se qualquer veículo que seja relativamente não tóxico e inócuo para um paciente a valores de concentração consistentes com a actividade eficiente do ingrediente activo, de tal modo que quaisquer efeitos secundários atribuíveis ao veículo não invalidem os efeitos benéficos do ingrediente activo. Uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto é a quantidade que proporciona um resultado ou exerça uma influência no estado patológico particular que se está a tratar. Os compostos identificados pelos métodos aqui descritos podem ser administrados com um veículo farmaceuticamente aceitável utilizando quaisquer formas convencionais unitárias de dosagem que sejam eficazes, incluindo, por exemplo, preparações de libertação imediata ou ao longo do tempo, orais, parentéricas, tópicas e semelhantes.

Para administração por via oral, os compostos podem ser formulados em preparações sólidas ou líquidas, tais como, por exemplo, cápsulas, pílulas, comprimidos,

trociscos, pastilhas, materiais fundidos, pós, soluções, suspensões ou emulsões, e podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na especialidade para a produção de composições farmacêuticas. As formas sólidas de dosagem unitária podem ser cápsulas do tipo de gelatina mole ou dura que contêm, por exemplo, agentes tensioactivos, lubrificantes e cargas inertes, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de milho.

De acordo com uma outra variante, os compostos da presente invenção podem ser preparados sob a forma de comprimidos, utilizando bases de comprimidos convencionais, tais como lactose, sacarose e amido de milho em combinação com aglutinantes, tais como acácia, amido de milho ou gelatina; agentes desintegradores para auxiliar a desintegração e a dissolução do comprimido após a sua administração, tais como amido de batata, ácido algínico, amido de milho e goma de guar; lubrificantes para melhorar o fluxo de granulação do comprimido e para impedir a aderência do material do comprimido às superfícies das placas e bolsas dos comprimidos, por exemplo, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio ou de zinco; corantes; corantes e agentes aromatizantes para potenciar as qualidades estéticas dos comprimidos e torná-los mais aceitáveis para o paciente. Como excipientes para utilização em formas líquidas orais refere-se diluentes, tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico e álcoois de polietileno, com a adição de um agente tensioactivo, agente de suspensão ou agente emulsionante farmacêuticamente aceitáveis ou sem esta adição. Há diversos materiais que podem estar presentes como revestimentos ou para modificar de outro modo a forma

física da dosagem unitária. Por exemplo, os comprimidos, as pílulas ou as cápsulas podem ser revestidas com goma laca, açúcar ou ambos.

Os pós e grânulos dispersíveis são adequados para a preparação de uma suspensão aquosa. Estes proporcionam o ingrediente activo misturado com um agente dispersante ou humectante, um agente de suspensão e um ou vários conservantes. Os agentes dispersantes ou humectantes e os agentes de suspensão adequados podem ser exemplificados por aqueles que já foram referidos antes. Também podem estar presentes excipientes suplementares, por exemplo, os agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes descritos antes.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem estar sob a forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como parafina líquida ou uma mistura de óleos vegetais. Os agentes emulsionantes adequados podem ser (1) gomas que ocorrem naturalmente, tal como a goma de acácia e a goma de alcatira, (2) fosfatidatos que ocorrem naturalmente, tais como feijões de soja e lecitina, (3) ésteres ou ésteres parciais obtidos a partir de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e (4) produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno-sorbitano. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente activo num óleo vegetal, tal como, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco; ou num óleo mineral, tal como parafina

líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, tal como, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. As suspensões também podem conter um ou vários conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo; um ou vários corantes; um ou vários agentes aromatizantes e um ou vários agentes edulcorantes, tais como sacarose e sacarina.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como, por exemplo, glicerol, propileno-glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter demulcentes, conservantes e agentes de aromatizantes e corantes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via parentérica, isto é, por via subcutânea, intravenosa, intramuscular ou interperitoneal, sob a forma de dosagens injectáveis do composto num diluente fisiologicamente aceitável com um veículo farmacêutico, o qual pode ser um líquido estéril ou uma mistura de líquidos, tais como água, soluto salino, dextrose aquosa e soluções de açúcares relacionadas; um álcool, tal como etanol, isopropanol ou álcool hexadecílico; glicóis, tais como propileno-glicol ou polietileno-glicol; glicerol-cetais, tais como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres, tais como poli(etileno-glicol) 400; um óleo; um ácido gordo; um éster ou um glicérido de um ácido gordo; ou um glicérido acetilado, na presença ou na ausência da adição de um agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável, tal como um sabão ou um detergente, um agente de suspensão, tal como pectina, carbómeros, metil-celulose, hidroxipropilmetil-celulose ou

carboximetil-celulose ou um agente emulsionante e outros adjuvantes farmacêuticos.

Como óleos ilustrativos que podem ser utilizados em formulações parentéricas de acordo com a presente invenção refere-se os óleos de origem do petróleo, animal, vegetal ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de sésamo, óleo de sementes de algodão, óleo de milho, azeite, petrolato e óleo mineral. Como ácidos gordos adequados refere-se ácido oleico, ácido esteárico e ácido isoesteárico. Como ésteres de ácidos gordos adequados refere-se oleato de etilo e miristato de isopropilo. Como sabões adequados refere-se sais gordos de metais alcalinos, de amónio e de trietanolamina e como detergentes adequados refere-se detergentes catiónicos, por exemplo, halogenetos de dimetil-dialquil-amónio, halogenetos de alquil-piridínio e acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por exemplo, sulfonatos de alquilo, arilo e olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éteres e monoglicéridos e sulfossuccinatos; detergentes não iónicos, por exemplo, óxidos gordos de amina, alcanolamidas de ácidos gordos e copolímeros de polioxietilenopolipropileno; e detergentes anfotéricos, por exemplo, alquil- β -aminopropionatos e sais de amónio quaternário com 2-alquilimidazolina, bem como suas misturas.

Tipicamente, as composições parentéricas da presente invenção podem conter entre cerca de 0,5% e cerca de 25% em peso do ingrediente activo em solução. De um modo vantajoso, também podem ser utilizados conservantes e tampões. Para se minimizar ou eliminar a irritação no local da injeção, tais composições podem conter um agente tensioactivo não iónico que possua um equilíbrio hidrófilo-

lipófilo (HLB) compreendido entre cerca de 12 e cerca de 17. A quantidade de agente tensioactivo em tal formulação está compreendida entre cerca de 5% e cerca de 15% em peso. O agente tensioactivo pode ser um componente individual com o valor de HLB anterior ou pode ser uma mistura de dois ou mais componentes que possuam o valor de HLB desejado.

Como exemplos de agentes tensioactivos utilizados em formulações parentéricas refere-se a classe de ésteres de ácidos gordos de polietileno-sorbitano, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e os aductos de elevado peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formados por condensação de óxido de propileno com propileno-glicol.

As composições farmacêuticas podem assumir a forma de suspensões aquosas injectáveis estéreis. Tais suspensões podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos, utilizando agentes dispersantes ou humectantes adequados e agentes de suspensão, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de alcatira e goma de acácia; agentes dispersantes ou humectantes, os quais podem ser um fosfatido que ocorre naturalmente, tal como lecitina, um produto de condensação de um óxido de alquilenos com um ácido gordo, por exemplo, estearato de polioxietileno, um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileno-oxocetanol, um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido gordo e de um hexitol, tal como mono-oleato de polioxietileno-sorbitol, ou um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido gordo e de um anidrido

de hexitol, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno-sorbitano.

As preparações injectáveis estéreis também podem ser uma solução ou suspensão injectável estéril num solvente ou diluente não tóxico e parentericamente aceitável. Como diluentes e solventes que podem ser utilizados refere-se, por exemplo, água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, de um modo convencional, também se utilizam óleos estáveis estéreis como solventes ou meios de suspensão. Para tal fim, é possível utilizar qualquer óleo estável e fino, incluindo monoglicéridos ou diglicéridos sintéticos. Além do mais, também é possível utilizar ácidos gordos, tais como ácido oleico, para a preparação de formulações injectáveis.

Também é possível administrar uma composição da invenção sob a forma de supositórios para administração rectal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas por mistura do fármaco com um excipiente não irritável adequado, que seja sólido às temperaturas normais, mas que seja líquido à temperatura rectal e por tal motivo funda no recto para libertar o fármaco. Como exemplos de tais materiais refere-se manteiga de cacau e polietileno-glicol.

Há uma outra formulação utilizada nos métodos da presente invenção que compreende a utilização de dispositivos de libertação transdérmica ("emplastros"). Tais emplastros transdérmicos podem ser utilizados para proporcionar uma infusão contínua ou descontínua dos compostos da presente invenção em quantidades controladas. A construção e utilização de emplastros transdérmicos para a libertação de agentes farmacêuticos é bem conhecida na especialidade (veja-se, v.g., patente de invenção norte-

americana nº 5 023 252, aqui incorporada por referência). Tais emplastos podem ser construídos para permitirem a libertação contínua, intermitente ou a pedido dos agentes farmacêuticos.

Pode ser desejável ou necessário introduzir a composição farmacêutica no paciente por meio de um dispositivo mecânico de administração. A construção e utilização de dispositivos mecânicos de administração para a libertação de agentes farmacêuticos é bem conhecida na especialidade. Por exemplo, as técnicas directas para administração de um fármaco directamente ao cérebro implicam, normalmente, a colocação de um cateter de administração do fármaco no sistema ventricular do paciente para contornar a barreira hematoencefálica. Um tal sistema de administração implantável, utilizando para a administração de agentes a regiões anatómicas específicas do corpo, encontra-se descrito na patente de invenção norte-americana nº 5 011 472, que aqui se considera incorporada por referência.

As composições da invenção também podem conter outros ingredientes convencionais farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de compostos, geralmente designados por veículos ou diluentes, consoante necessário ou desejado. Qualquer uma das composições da presente invenção pode ser conservada por meio da adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico, ou outros conservantes adequados. é possível utilizar procedimentos convencionais para a preparação de tais composições em formas de dosagem adequadas.

Os ingredientes farmacêuticos vulgarmente utilizados e que são adequados para formular a composição de acordo com

a via de administração pretendida compreendem: agentes acidificantes, por exemplo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorídrico e ácido nítrico; e agentes alcalinizantes, tais como, mas sem que isso constitua qualquer limitação, solução de amónia, carbonato de amónio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina e trolamina.

Como outros ingredientes farmacêuticos refere-se, por exemplo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, adsorventes (v.g., celulose pulveriforme e carvão activado); propulsores de aerossóis (v.g., dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ e CClF_3); agentes de deslocamento de ar (v.g., azoto e árgon); conservantes antifúngicos (v.g., ácido benzóico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno e benzoato de sódio); conservantes antimicrobianos (v.g., cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, clorobutanol, fenol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico e timerosal); antioxidantes (v.g., ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, sulfoxilato de formaldeído sódico e metabissulfito de sódio); materiais aglutinantes (v.g., polímeros de bloco, borracha natural e sintética, poliacrilatos, poliuretanos, silicones e copolímeros de estireno-butadieno); agentes de tamponamento (v.g., metafosfato de potássio, fosfato de potássio monobásico, acetato de sódio, citrato de sódio

anidro e di-hidrato do citrato de sódio); agentes de transporte (v.g., xarope de acácia, xarope aromático, elixir aromático, xarope de cereja, de cacau, xarope de laranja, xarope, óleo de milho , óleo mineral, óleo de amendoim, óleo de sésamo, injeção de cloreto de sódio bacteriostático e água bacteriostática para injeção); agentes quelantes (v.g., edetato dissódico e ácido edético); corantes (v.g., vermelho FD&C nº 3, vermelho FD&C Nº 20, amarelo FD&C nº 6, azul FD&C nº 2, verde D&C nº 5, cor-de-laranja D&C nº 5, vermelho D&C nº 8, caramelo e vermelho de óxido férrico); clarificantes (v.g., bentonite); agentes emulsionantes (mas sem que isso constitua qualquer limitação, acácia, cetomacrogol, álcool cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, mono-oleato de sorbitano, estearato de polietileno 50); agentes de encapsulação (v.g., gelatina e celulose-acetato-ftalato); aromatizantes (v.g., óleo de erva-doce, óleo de canela, cacau, mentol, óleo de laranja, óleo de hortelã-pimenta e vanilina); humectantes (v.g., glicerina, propileno-glicol e sorbitol); agentes levigadores (v.g., óleo mineral e glicerina); óleos (v.g., óleo de aráquide, óleo mineral, azeite, óleo de amendoim, óleo de sésamo e óleo vegetal); bases para unguentos (v.g., lanolina, unguento hidrofílico, unguento de polietileno-glicol, petrolato, petrolato hidrofílico, unguento branco, unguento amarelo e unguento de água de rosas); potenciadores de penetração (administração transdérmica) (v.g., álcoois de mono-hidroxi ou poli-hidroxi, álcoois gordos saturados ou insaturados, ésteres gordos saturados ou insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, óleos essenciais, derivados fosfatidílicos, cefalina, terpenos, amidas,

éteres, cetonas e ureias); plastificantes (v.g., ftalato de dietilo e glicerina); solventes (v.g., álcool, óleo de milho, óleo de sementes de algodão, glicerina, álcool isopropílico, óleo mineral, ácido oleico, óleo de amendoim, água purificada, água para injeção, água estéril para injeção e água estéril para irrigação); agentes de endurecimento (v.g., álcool cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, álcool estearílico, cera branca e cerca amarela); bases para supositórios (v.g., manteiga de cacau e polietileno-glicóis (misturas)); agentes tensioactivos (v.g., cloreto de benzalcónio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polissorbato 80, lauril-sulfato de sódio e monopalmitato de sorbitano); agentes de suspensão (v.g., ágar, bentonite, carbómeros, carboximetilcelulose sódica, hidroxietil-celulose, hidroxipropil-celulose, hidroxipropil-metilcelulose, caulino, metilcelulose, alcatira e goma V); edulcorantes (v.g., aspartame, dextrose, glicerina, manitol, propileno-glicol, sacarina sódica, sorbitol e sacarose); antiaderentes para comprimidos (v.g., estearato de magnésio e talco); aglutinantes para comprimidos (v.g., acácia, ácido algínico, carboximetilcelulose sódica, açúcar compressível, etilcelulose, gelatina, glicose líquida, metilcelulose, povidona e amido pré-gelatinizado); diluentes para cápsulas e comprimidos (v.g., fosfato de cálcio dibásico, caulino, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose pulveriforme, carbonato de cálcio precipitado, carbonato de sódio, fosfato de sódio, sorbitol e amido); agentes de revestimento para comprimidos (v.g., glicose líquida, hidroxietil-celulose, hidroxipropil-celulose, hidroxipropil-metilcelulose, metilcelulose,

etilcelulose, celulose-acetato-ftalato e goma laca); excipientes para compressão directa de comprimidos (v.g., fosfato de cálcio dibásico); desintegrantes para comprimidos (v.g., ácido algínico, carboximetilcelulose cálcica, celulose microcristalina, polacrilina potássica, alginato de sódio, glicolato de amido sódico e amido); agentes de deslizamento para comprimidos (v.g., sílica coloidal, amido de milho e talco); lubrificantes para comprimidos (v.g., estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, ácido esteárico e estearato de zinco); opacificadores para comprimidos/cápsulas (v.g., dióxido de titânio); agentes de polimento para comprimidos (v.g., cera de carnaúba e cera branca); espessantes (v.g., cera de abelha, álcool cetílico e parafina); agentes de tonicidade (v.g., dextrose e cloreto de sódio); agentes para aumentar a viscosidade (v.g., ácido algínico, bentonite, carbómeros, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, povidona, alginato de sódio e alcatira) e agentes humectantes (v.g., heptadecaetileno-oxicetanol, lecitinas, mono-oleato de polietileno-sorbitol, mono-oleato de polioxietileno-sorbitol e estearato polioxietileno).

Os compostos identificados pelos métodos aqui descritos podem ser administrados sob a forma de agente farmacêutico único ou em combinação com um ou vários agentes farmacêuticos de outros tipo, não provocando a combinação nenhuns efeitos adversos. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser combinados com agentes anti-obesidade conhecidos ou com agentes anti-diabéticos conhecidos ou outros agentes prescritos e semelhantes, bem como com suas misturas e combinações.

Os compostos identificados pelos métodos aqui descritos também podem ser utilizados, sob a forma de base livre ou em composições, em pesquisa e diagnóstico ou como padrões de referência analíticos e semelhantes. Assim, a presente invenção compreende composições que são constituídas por um veículo inerte e por uma quantidade eficaz de um composto identificado pelos métodos aqui descritos ou um seu sal ou éster. Como veículo inerte refere-se qualquer material que não interaja com o composto que se pretende transportar e que confira apoio, meio de transporte, volume, rastreabilidade e propriedades semelhantes ao composto que se pretende transportar. Uma quantidade eficaz do composto é uma quantidade tal que proporcione um resultado ou exerça uma determinada influência sobre o procedimento em causa.

As formulações adequadas para administração subcutânea, intravenosa, intramuscular e outras vias, os veículos farmacêuticos adequados e as técnicas de formulação e administração pode ser preparados de acordo com qualquer um dos métodos bem conhecidos na especialidade (veja-se, v.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20^a edição, 2000).

Os exemplos a seguir apresentados têm por intuito ilustrar a invenção aqui descrita, mas não devem ser considerados, de modo algum, como limitativos do seu âmbito.

Formulação de cápsulas

Uma formulação em cápsula é preparada a partir de:

Composto da presente invenção	40 mg
Amido	109 mg

Estearato de magnésio	1 mg
-----------------------	------

Mistura-se os componentes, faz-se passar através de um crivo de malha adequada e procede-se ao enchimento de cápsulas de gelatina dura.

Formulação de comprimidos

Prepara-se um comprimido a parte de:

Composto da presente invenção	25 mg
Celulose microcristalina	200 mg
Dióxido de silício coloidal	10 mg
Ácido esteárico	5,0 mg

Mistura-se os ingredientes e comprime-se para formar comprimidos. É possível aplicar revestimentos adequados, aquosos e não aquosos, para aumentar a apetência, melhorar a elegância e estabilidade ou retardar a absorção.

Solução IV estéril

Prepara-se uma solução a 5 mg/mL do composto desejado da presente invenção, utilizando água injectável e estéril e depois ajusta-se o valor do pH, se necessário. Para fins de administração, dilui-se a solução até 1-2 mg/mL com dextrose estéril a 5% e administra-se sob a forma de uma efusão IV ao longo de 60 minutos.

Suspensão intramuscular

Prepara-se a suspensão intramuscular seguinte:

Composto da presente invenção	50 mg/mL
Carboximetilcelulose sódica	5 mg/mL
TWEEN 80	4 mg/mL
Cloreto de sódio	9 mg/mL
Álcool benzílico	9 mg/mL

A suspensão é administrada por via intramuscular.

Cápsulas duras

Prepara-se um grande número de cápsulas unitárias por enchimento de cápsulas convencionais de gelatina dura, com duas peças, cada uma delas com 100 mg de ingrediente activo pulveriforme, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de magnésio.

Cápsulas de gelatina mole

Prepara-se uma mistura de ingrediente activo num óleo digerível, tal como óleo de soja, óleo de sementes de algodão ou azeite, e injecta-se, com o auxílio de uma bomba de deslocamento positivo, dentro de gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina mole contendo 100 mg d ingrediente activo. Lava-se e seca-se as cápsulas. o ingrediente activo pode ser dissolvido numa mistura de polietileno-glicol, glicerina e sorbitol para se preparar uma mistura medicinal miscível com água.

Comprimidos/cápsulas de libertação imediata

Trata-se de formas de dosagem oral sólidas, preparadas por processos convencionais e processos novos. Estas unidades são tomadas por via oral, sem água, para dissolução imediata e administração da medicação. O ingrediente activo é misturado num líquido que contém ingredientes, tais como açúcar, gelatina, pectina e edulcorantes. Estes líquidos são solidificados em comprimidos ou cápsulas sólidas por liofilização e técnicas de extracção no estado sólido. Os compostos com o fármaco

podem ser comprimidos com açúcares e polímeros viscoelásticos e termoelásticos ou com componentes efervescentes para proporcionar matrizes porosas para libertação imediata, sem necessidade de água.

Tal como é evidente para os especialistas na matéria, é possível efectuar alterações e modificações à invenção, sem que haja afastamento do espírito ou âmbito da invenção tal como aqui foi descrito.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- US 5023252 A [0401]
- US 5011472 A [0402]

Literatura não relacionada com patentes citada na descrição

- **BERGE et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0016]
- **T.W. GREENE; P.G.M. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, 1999 [0021]
- **ERLENMEYER et al.** *Helv. Chim. Acta*, 1945, vol. 28, 362-363 [0041]
- **P.A. CHALONER.** *Handbook of Co-ordination Catalysis in Organic Chemistry*. 1986 [0063]
- *Advanced Organic Chemistry*. 220-222 [0064]
- **OLIVER et al.** *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, 5306-5311 [0381]
- **GRINSELI et al.** *Am. J. Hypertens.*, 2000, vol. 13, 370-375 [0382]
- **SHEN et al.** *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1996, vol. 278, 1435-1443 [0382]
- **Remington's Pharmaceutical Sciences**. Mack Publishing Co, 2000 [0408]

Chemical structure (I) is a benzofuran derivative. It features a benzofuran core where the benzene ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 2-position and a carboxylate group (COOR) at the 3-position. The triazole ring is further substituted with R¹, R², and R³ groups. The benzofuran core is also substituted with R⁴ and R⁵ groups. The structure is labeled (I).

o símbolo R^2 representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, piperazinilo ou morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo R^3 representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C_1-C_6) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo X representa um átomo de O ou S;

o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou cicloalquilo (C_3-C_8), os quais podem ser não substituídos ou substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi (C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo,

em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxano, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 , ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo,

indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiranilo, di-hidrobenzotiopiranilo ou 1,4-benzodioxanilo, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuranilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^5 representa um átomo de H ou um grupo halogéneo ou alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo; o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo (C_1-C_8) facultativamente substituído com oxo ou hidroxí, ou alcoxi (C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que o símbolo R representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C_1-C_6); o símbolo R^1 representa um átomo de H ou um grupo COOR, cicloalquilo (C_3-C_8) ou

alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆) ou alcoxi(C₁-C₆), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R² representa um átomo de H ou um grupo halogéneo, alquilo(C₁-C₆) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C₁-C₆), oxo, flúor ou

o símbolo R² representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, piperazinilo ou morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R³ representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C₁-C₆) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo X representa um átomo de O;

o símbolo R⁴ representa um grupo alquilo(C₁-C₆) ou cicloalquilo(C₃-C₈), os quais podem ser não substituídos ou substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi(C₁-C₆) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C₁-C₆) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo,

oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxano, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo,

quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniilo, di-hidrobenzotiopiraniilo ou 1,4-benzodioxaniilo, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 , ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniilo, di-hidrobenzotiopiraniilo ou 1,4-benzodioxaniilo, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuraniilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^5 representa um átomo de H ou um grupo halogéneo ou alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo;

o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou hidroxí, ou alcoxi(C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

3. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que o símbolo R representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C_1-C_6);

o símbolo R^1 representa um átomo de H ou um grupo COOR, cicloalquilo(C_3-C_8) ou

alquilo(C_1-C_6), alcenilo(C_2-C_6) ou alcoxi(C_1-C_6), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo R^2 representa um átomo de H, um grupo halogéneo, ou alquilo(C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C_1-C_6), oxo, flúor ou

o símbolo R^2 representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, piperazinilo ou morfolinilo,

cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^3 representa um átomo de H, um grupo alquilo (C_1-C_6) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo X representa um átomo de S;

o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou cicloalquilo (C_3-C_8), os quais podem ser não substituídos ou substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi (C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniilo, di-hidrobenzotiopiraniilo ou 1,4-benzodioxanilo,

em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 , ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo,

pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo,
 morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo,
 benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo,
 indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,
 benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo,
 benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo,
 quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirani-
 lo, di-hidrobenzotiopirani-
 lo ou 1,4-benzodioxanilo,
 em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou
 substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6
 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo,
 oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo,
 isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,
 tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo,
 piperidinilo, tetra-hidropirani-
 lo, tetra-
 hidrotiopirani-
 lo, piperazinilo, morfolinilo,
 benzodioxolilo, di-hidrobenzofuranilo, indolilo,
 pirimidinilo ou fenoxi,
 em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou
 substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;
 o símbolo R^5 representa um átomo de H, um grupo
 halogéneo ou alquilo (C_1-C_6) facultativamente
 substituído com oxo;
 o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 ,
 alquilo (C_1-C_8) facultativamente substituído com oxo ou
 hidroxilo, ou alcoxi (C_1-C_6) facultativamente substituído
 com átomos de flúor
 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

4. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que
 o símbolo R representa um átomo de H;

o símbolo R^1 representa um átomo de H, um grupo COOR, cicloalquilo (C_3-C_8) ou alquilo (C_1-C_6), alcenilo (C_2-C_6) ou alcoxi (C_1-C_6), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo R^2 representa um átomo de H, um grupo halogéneo ou alquilo (C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C_1-C_6), oxo, flúor;

o símbolo R^3 representa um átomo de H ou um grupo alquilo (C_1-C_6) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo X representa um átomo de S;

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrothienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuraniilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^8 ; o símbolo R^5 representa um átomo de H, um grupo halogéneo ou alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo;

o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou hidroxilo, ou alcoxi(C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

5. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que o símbolo R representa um átomo de H; o símbolo R^1 representa um átomo de H, um grupo COOR, cicloalquilo(C_3-C_8) ou alquilo(C_1-C_6), alcenilo(C_2-C_6) ou alcoxi(C_1-C_6), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo R^2 representa um átomo de H, um grupo halogéneo ou alquilo(C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C_1-C_6), oxo, flúor;

o símbolo R^3 representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C_1-C_6) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo X representa um átomo de O;

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-

hidrotiopiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuraniilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi,

em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^5 representa um átomo de H, um grupo halogéneo ou alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo;

o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo (C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou hidroxilo, ou alcoxi (C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que o símbolo R representa um átomo de H; o símbolo R^1 representa um átomo de H, um grupo COOR, cicloalquilo (C_3-C_8) ou alquilo (C_1-C_6), alcenilo (C_2-C_6) ou alcoxi (C_1-C_6), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^2 representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, piperazinilo ou morfolinilo,

cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^3 representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C_1-C_6) ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo X representa um átomo de O;

o símbolo R^4 representa um grupo alquilo(C_1-C_6) ou cicloalquilo(C_3-C_8), os quais podem ser não substituídos ou substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi(C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiranilo, di-hidrobenzotiopiranilo ou 1,4-benzodioxanilo,

em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 , ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo,

pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo,
 morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo,
 benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo,
 indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,
 benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo,
 benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo,
 quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirani-
 lo, di-hidrobenzotiopirani-
 lo ou 1,4-benzodioxanilo,
 em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou
 substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6
 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo,
 oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo,
 isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,
 tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo,
 piperidinilo, tetra-hidropirani-
 lo, tetra-
 hidrotiopirani-
 lo, piperazinilo, morfolinilo,
 benzodioxolilo, di-hidrobenzofuranilo, indolilo,
 pirimidinilo ou fenoxi,
 em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou
 substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;
 o símbolo R^5 representa um átomo de H, um grupo
 halogéneo ou alquilo (C_1-C_8) facultativamente
 substituído com oxo;
 o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 ,
 alquilo (C_1-C_8) facultativamente substituído com oxo ou
 hidroxilo, ou alcoxi (C_1-C_6) facultativamente substituído
 com átomos de flúor
 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

7. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que o
 átomo C-1' assume a configuração S ou a configuração R.

8. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, em que as configurações dos átomos C-1' e C-2 são seleccionadas entre o conjunto constituído por C-1' é R e C-2 é R; C-1' é R e C-2 é S; C-1' é S e C-2 é S e C-1' é S e C-2 é R.
9. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, seleccionado entre o conjunto constituído por:
- ácido 5-{2-[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[5-metil-2-(2-naftil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(1-benzotieno-2-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-[2-(2-ciclopentil-5-metil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;
- ácido 5-{2-[2-(3-flúor-4-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético e

ácido 5-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético.

10. Composto de acordo com a reivindicação n.º 9, em que o átomo C-1' assume a configuração S ou a configuração R.

11. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, seleccionado entre o conjunto constituído por:

ácido 2-(5-{2-[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-il)propanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-il)propanóico;

ácido 2-(5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico;

ácido 2-(5-2-[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico e

ácido 2-(5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico.

12. Composto de acordo com a reivindicação n.º 11, em que as configurações dos átomos C-1' e C-2 são seleccionadas entre o conjunto constituído por C-1' é R e C-2 é R; C-1' é R e C-2 é S; C-1' é S e C-2 é S e C-1' é S e C-2 é R.

13. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1, seleccionado entre o conjunto constituído por:

ácido 5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-flúor-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-[2-(5-etil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-cianofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

5-{2-[2-(3-cianofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-acetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

trifluoroacetato do ácido 5-{2-[2-(3-amino-4-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(4-etoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3,5-dimetilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[2-(1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[5-etil-2-(4-etilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[5-etil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-{2-[5-etil-2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{2-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{2-[4-(5-acetil-2-tienil)-fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido 5-(2-{2-[3-(1H-indol-5-il)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il-acético;

ácido (5-{2-[2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)acético e

ácido (-5-{2-[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)acético.

14. Composto de acordo com a reivindicação n.º 13, em que o átomo C-1' assume a configuração S ou a configuração R.

15. Composto de acordo com a reivindicação n.º 1 seleccionado entre o conjunto constituído por:

ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico;

ácido 3-etoxi-2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}-3-oxopropanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)propanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 4-metil-2-(5-{2-[5-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)pentanóico;

ácido 2-{5-[2-(5-etil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(2-naftil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(1-naftil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-ciclopentil-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-ciclo-hexil-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(1-benzotieno-2-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-[5-(2-{5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-{6-[2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-[5-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il]butanólico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(fenoximetil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanólico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(4-butilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-(5-{2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)-butanóico;

ácido 2-(5-{2-[5-metil-2-(4-clorofenoximetil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico;

ácido 2-{6-cloro-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico;

ácido 2-{5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-6-fenil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico;

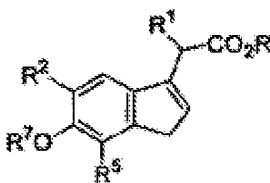
ácido 2-{6-(4-clorofenil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico;

ácido 2-{6-(4-metoxifenil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il}butanóico e

ácido 2-(5-{2-[2-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-6-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il)butanóico.

16. Composto de acordo com a reivindicação n.º 15, em que as configurações dos átomos C-1' e C-2 são seleccionadas entre o conjunto constituído por C-1' é R e C-2 é R; C-1' é R e C-2 é S; C-1' é S e C-2 é S e C-1' é S e C-2 é R.

17. Composto de fórmula estrutural II,



(II)

em que

o símbolo R representa um átomo de H ou um grupo alquilo(C₁-C₆);

o símbolo R¹ representa um átomo de H, um grupo COOR, cicloalquilo(C₃-C₈) ou

alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆) ou alcoxi(C₁-C₆), cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com átomos de flúor ou grupos metilenodioxifenilo ou fenilo que pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R² representa um átomo de H, um grupo halogéneo ou alquilo(C₁-C₆) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi(C₁-C₆), oxo, flúor ou

o símbolo R³ representa um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperazinilo ou morfolinilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R⁶;

o símbolo R³ representa um átomo de H, um grupo alquilo(C₁-C₆) ou fenilo que pode ser não substituído

ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ;

o símbolo R^4 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou cicloalquilo (C_3-C_8), os quais podem ser não substituídos ou substituídos com átomos de flúor, oxo ou alcoxi (C_1-C_6) que pode ser não substituído ou substituído com alcoxi (C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou ambos podem ser substituídos com fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirranilo, di-hidrobenzotiopirranilo ou 1,4-benzodioxanilo,

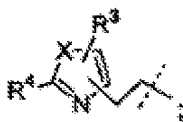
em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ,

ou o grupo alquilo (C_1-C_6) também pode ser substituído com cicloalquilo (C_3-C_8) ou com fenoxi, os quais podem ser não substituídos ou substituídos com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com fenilo, naftilo,

furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopirano, di-hidrobenzotiopirano ou 1,4-benzodioxano, em que cada um destes grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 , ou

o símbolo R^4 representa um grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetra-hidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piperidinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo, benzotienilo, di-hidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo,

quinazolinilo, quinoxazolinilo, di-hidrobenzopiraniilo, di-hidrobenzotiopiraniilo ou 1,4-benzodioxaniilo, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ou com um grupo fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidrotiopiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, benzodioxolilo, di-hidrobenzofuraniilo, indolilo, pirimidinilo ou fenoxi, em que cada um dos grupos pode ser não substituído ou substituído com um grupo representado pelo símbolo R^6 ; o símbolo R^5 representa um grupo halogéneo ou alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo; o símbolo R^6 representa um grupo halogéneo, CF_3 , alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com oxo ou hidroxil, ou alcoxi(C_1-C_6) facultativamente substituído com átomos de flúor o símbolo R^7 representa um átomo de H, um grupo alquilo(C_1-C_6) facultativamente substituído com fenilo ou oxo, trialquil(C_1-C_6)-sililo, arilalquilsililo, COR^8 , $COOR^8$ ou



o símbolo X representa um átomo de O ou S; o símbolo R^8 representa um grupo alquilo(C_1-C_6) ou fenilo facultativamente substituído com alquilo(C_1-C_6), halogéneo ou nitro e

os seus sais.

18. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 1, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
19. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com uma das reivindicações n.º 7 ou 8, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
20. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 9, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
21. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 10, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
22. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 11, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

23. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 12, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
24. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 13, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
25. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 14, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
26. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 15, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.
27. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 16, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

28. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 1, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou vários agentes hipoglicêmicos.
29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 28, em que o referido agente hipoglicêmico é seleccionado entre o conjunto constituído por insulina, biguanidinas, sulfonilureias, secretagogos de insulinas, inibidores de α -glicosidase e agonistas dos adrenorreceptores β_3 .
30. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 9, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou vários agentes hipoglicêmicos.
31. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 30, em que o referido agente hipoglicêmico é seleccionado entre o conjunto constituído por insulina, biguanidinas, sulfonilureias, secretagogos de insulinas, inibidores de α -glicosidase e agonistas dos adrenorreceptores β_3 .
32. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 11, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente

aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou vários agentes hipoglicémicos.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 32, em que o referido agente hipoglicémico é seleccionado entre o conjunto constituído por insulina, biguanidinas, sulfonilureias, secretagogos de insulinas, inibidores de α -glicosidase e agonistas dos adrenorreceptores β_3 .
34. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 13, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou vários agentes hipoglicémicos.
35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 34, em que o referido agente hipoglicémico é seleccionado entre o conjunto constituído por insulina, biguanidinas, sulfonilureias, secretagogos de insulinas, inibidores de α -glicosidase e agonistas dos adrenorreceptores β_3 .
36. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 15, ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou vários agentes hipoglicémicos.

37. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 36, em que o referido agente hipoglicémico é seleccionado entre o conjunto constituído por insulina, biguanidinas, sulfonilureias, secretagogos de insulinas, inibidores de α -glicosidase e agonistas dos adrenorreceptores β_3 .
38. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 9, ou um seu sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável e um ou vários agentes seleccionados entre o conjunto constituído por inibidores de HMG-Co-A-redutase, agentes de ligação do ácido biliar, derivados do ácido fíbrico, agentes reguladores da hipertensão e agentes reguladores do peso corporal.
39. Composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 1, ou um seu sal ou éster, em combinação com um veículo inerte.
40. Composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 9, ou um seu sal ou éster, em combinação com um veículo inerte.
41. Composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 11, ou um seu sal ou éster, em combinação com um veículo inerte.

42. Composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 13, ou um seu sal ou éster, em combinação com um veículo inerte.
43. Composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação n.º 15, ou um seu sal ou éster, em combinação com um veículo inerte.

Lisboa, 22/05/2008