



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720633-0 A2



(22) Data de Depósito: 28/12/2007
(43) Data da Publicação: 25/03/2014
(RPI 2255)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 333/22
A61K 31/381
A61P 3/00

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2006 FR 0656067

(73) Titular(es): Genfit

(72) Inventor(es): Jean-François Delhomel

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007052634 de
28/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/087366de
24/07/2008

"COMPOSTOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

A presente invenção refere-se aos compostos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propano-1-ona e de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propano-1-ona substituídos, às composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, assim como suas aplicações terapêuticas, notadamente nos domínios da saúde humana e animal.

Os inventores evidenciaram, de maneira surpreendente, que os compostos de acordo com a invenção possuem de maneira intrínseca propriedades agonistas PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor).

As moléculas descritas na invenção são então de um interesse particular para tratar as complicações associadas com a síndrome metabólica, aterosclerose, às doenças cardiovasculares, insulino-resistência, obesidade, hipertensão, diabete, as dislipidemias, as doenças inflamatórias (asma, etc.), isquemia cerebral, as doenças auto-imunes, as patologias neurodegenerativas (Alzheimer, etc.), os cânceres, etc., assim como para permitir a diminuição do risco cardiovascular global. Preferivelmente, os compostos de acordo com a invenção são utilizados para o tratamento das dislipidemias e a melhoria do risco global cardiovascular.

A diabete, a obesidade e as dislipidemias (taxa plasmática de colesterol LDL e de triglicerídeos elevada, taxa plasmática de colesterol HDL baixa, etc.) fazem parte dos fatores de risco cardiovasculares claramente identificados que predisõem um indivíduo a desenvolver uma patologia cardiovascular (Mensah M, 2004). Esses fatores de risco se adicionam aos fatores de risco ligados ao modo de vida como o tabagismo, a inatividade física e os regimes alimentares desequilibrados. Um efeito sinérgico existe entre estes diferentes fatores: a presença concomitante de vários entre os mesmos conduz a um agravamento dramático do risco cardiovascular e convém então falar de risco global ("global risk") para as doenças cardiovasculares. A predominância dos dislipidemias atingia 43,6% da

população em 2004 nos principais países desenvolvidos. A predominância da diabetes, atualmente em nítido aumento, está prestes a tornar-se cada vez mais significativa na epidemiologia das doenças cardiovasculares: a predominância da diabetes é, com efeito, considerada em 7,6% da população para 2010 (Fox-
5 Tucker J, 2005).

De acordo com a Internacional Atherosclerosis Society (International Atherosclerosis Society, 2003), as doenças cardiovasculares que representam a primeira causa de mortalidade nos países industrializados ficam cada vez mais freqüentes nos países em vias de desenvolvimento. Estas
10 doenças são notadamente as doenças coronarianas, isquemia cerebral e as doenças arteriais periféricas.

Estes dados justificam então a adoção de medidas enérgicas para reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade devido às patologias cardiovasculares e a necessidade de encontrar tratamentos eficazes,
15 complementares de uma modificação dos hábitos de vida, agindo sobre os fatores de risco das doenças cardiovasculares e sobre as suas consequências se tornam uma urgência mundial.

Os compostos de acordo com a invenção, devido às suas propriedades agonistas PPAR, apresentam um interesse específico para o
20 tratamento das patologias ligadas às desregulações do metabolismo lipídico e/ou glicídico, como diabetes, obesidade, dislipidemias ou inflamação, assim para a diminuição do risco cardiovascular global.

Os PPAR (α , γ e δ) são com efeito conhecidos por serem implicados neste tipo de patologias (Kota BP et al., 2005): os ligandos para
25 estes receptores são comercializados para tratar tais patologias (Lefebvre P et al., 2006) e numerosos moduladores PPAR, agonistas ou antagônicos, seletivos ou não, estão atualmente em desenvolvimento farmacêutico avançado. Um modulador PPAR tendo efeitos benéficos sobre a resistência à insulina, obesidade, dislipidemias, hipertensão e/ou a inflamação poderia ser

utilizado para o tratamento da síndrome metabólica (ou síndrome X) (Liu Y e Miller A, 2005). A família PPAR compreende três isoformas, designadas α , γ e δ (igualmente chamado β), cada uma codificada por um gene diferente. Estes receptores fazem parte da superfamília dos receptores nucleares e dos

5 fatores de transcrição que são ativados pela ligação de certos ácidos graxos e/ou seus metabólicos lipídicos. Os PPAR ativados formam heterodímeros com os receptores do ácido retinóico 9-cis (RXR ou Retinoid X Receptor) e fixam-se sobre elementos de resposta específicos (PPRE ou Peroxisome Proliferator Response Element) em nível do promotor dos seus genes alvos,

10 permitindo assim o controle da transcrição.

PPAR α controla principalmente o metabolismo lipídico (hepático e muscular) e a homeostase da glicose, por um controle direto da transcrição de genes que codificam para as proteínas implicadas na homeostase lipídica. Exerce efeitos antiinflamatórios e antiproliferativos e

15 previne os efeitos proaterogênicos da acumulação do colesterol nos macrófagos estimulando o fluxo do colesterol (Lefebvre P, Chinatti G, Fruchart JC and Staels B, 2006). Os fibratos (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrozil), por intermédio de PPAR α , são assim utilizados em clínica para o tratamento de certas dislipidemias reduzindo os triglicerídeo e

20 aumentando as taxas plasmáticas de colesterol HDL (High Density Lipoprotein).

PPAR γ é implicado para o metabolismo lipídico dos adipócitos maduros (regulador-chave da adipogênese), na homeostase da glicose (notadamente na resistência à insulina), na inflamação, na acumulação de

25 colesterol no nível dos macrófagos e na proliferação celular (Lehrke M and Lazar MA, 2005). PPAR γ desempenha conseqüentemente um papel na patogênese da obesidade, da insulino-resistência e da diabete. As tiazolidinadionas (Rosiglitazona, Troglitazona, etc.) são ligadas ao receptor PPAR γ utilizados para o tratamento da diabete de tipo 2.

Existem ligandos de PPAR δ atualmente em desenvolvimento (por exemplo GW501516 (No. de Registro CAS 317318-70-0)), mas nenhum ligando PPAR δ não é atualmente utilizado como medicamento. Este receptor é um alvo atrativo para o desenvolvimento de medicamentos utilizados para o

5 tratamento dos fatores de riscos associados à síndrome metabólica e à aterosclerose como os dislipidemias, obesidade, a inflamação e a resistência à insulina. PPAR δ é com efeito implicado para o controle dos metabolismos lipídico e glicídico, no equilíbrio energético, na proliferação e na diferenciação de neurônios, e na resposta inflamatória (Gross B *et al.*, 2005).

10 Além do papel direto desempenhado pela ligação PPAR sobre a regulação do metabolismo dos lipídios e dos glicídeos, estas moléculas têm um espectro de ação pleiotrópica devido à grande diversidade dos genes alvos de PPAR. Estas múltiplas propriedades são alvos terapêuticos de interesse para o tratamento de diversas patologias, notadamente das patologias

15 cardiometabólicas (isto é patologias cardiovasculares e metabólicas) assim para permitir a diminuição risco cardiovascular global.

Os ligandos de PPAR têm um papel neuroprotetor no mal de Alzheimer, esclerose em placa, mal de Parkinson e mais geralmente em qualquer patologia que implica uma morte ou uma deterioração neuronal,

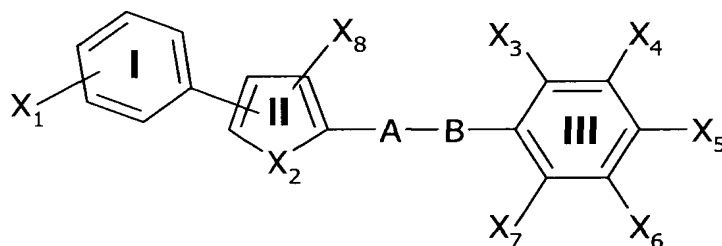
20 quer trata-se dos neurônios do sistema nervoso central ou periférico, uma morte ou uma deterioração dos oligodendrócitos, uma morte ou uma deterioração de células gliais, uma inflamação das células gliais (ou seja os astrócitos, a microglia ou os oligodendrócitos) ou as células de Schwann. Assim, foi recentemente mostrado que os agonistas de PPAR δ permitiam

25 preservar a aprendizagem e a memória em ratos em que a doença de Alzheimer tinha sido induzida (de la Monte SM *et al.*, 2006). Foi mostrado igualmente que a administração oral de agonistas de PPAR δ reduzia os sintomas clínicos e a ativação da inflamação astrogliar e microglial em um exemplar de esclerose em placas (Polak, 2005).

Os compostos de acordo com a invenção, por suas propriedades agonistas de PPAR, representam, então, um instrumento terapêutico vantajoso para a melhoria das patologias ligadas às desregulações do metabolismo lipídico e/ou glicídico, para a diminuição do risco cardiovascular global assim para a neuroproteção.

Notadamente, os compostos de acordo com a invenção possuem propriedades agonistas PPAR δ e PPAR α e apresentam, portanto, um interesse para o tratamento das patologias metabólicas como da síndrome metabólica (entre as quais as características são obesidade (em especial a obesidade abdominal), uma concentração anormal de lipídios sanguíneos (taxa elevada de triglicerídeos e/ou taxas baixas de colesterol HDL (dislipidemia)), glicemia elevada e/ou uma resistência a insulina e hipertensão) e para o tratamento das dislipidemias.

A presente invenção tem como objeto os compostos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propano-1-ona e de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propano-1-ona substituídos de fórmula geral (I) a seguir:



(I)

na qual:

X₁ representa um halogênio, um grupamento R₁, -SR₁ ou -OR₁;

X₂ representa um átomo de enxofre ou de oxigênio;

X₃ representa um halogênio, um grupamento R₃, -SR₃ ou -OR₃;

X₄ representa um halogênio, um grupamento R₄, -SR₄ ou

-OR4;

X5 representa um grupamento R5, -SR5 ou -OR5;

X6 representa um halogênio, um grupamento R6, -SR6 ou -OR6;

5 X7 representa um halogênio, um grupamento R7, -SR7 ou -OR7;

X8 representa um grupamento R8;

R1, R3, R4, R6, R7 e R8, idênticos ou diferentes, representando um hidrogênio ou um grupamento alquila;

10 R5 representando um grupamento alquila substituído por um ou vários substituinte(s) do grupo 1 ou do grupo 2;

R5 podendo, além da ou das substituições descritas acima, ser substituído por um grupamento cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila tal como definidos abaixo;

15 A representa:

(i) um grupamento carbonila (CO),

(ii) um grupamento oxima (C=N-O-H) ou éter de oxima (C=N-O-R11),

20 (iii) um grupamento -CR9R10, R9 e R10 diferentes, representando um hidrogênio, um grupamento alquila ou um grupamento -OR11,

R11 representando um hidrogênio ou um grupamento arila, heterocicloalquila, ou heteroarila tal como definidos abaixo ou um grupamento alquila, substituído ou não por um grupamento cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila tal como definido abaixo;

25

B representa:

(i) um grupamento alquila não substituído, saturado apresentando dois átomos de carbono (CH₂-CH₂),

(ii) um grupamento alceno não substituído, apresentando dois

átomos de carbono (CH=CH),

(iii) um grupamento alcino apresentando dois átomos de carbono (C≡C);

os substituintes do grupo 1 são escolhidos entre -COOR₁₂ e
5 -CONR₁₂R₁₃;

os substituintes do grupo 2 são escolhidos entre -SO₃H e -
SO₂NR₁₂R₁₃;

R₁₂ e R₁₃, idênticos ou diferentes, representando um
hidrogênio ou um radical alquila não substituído;

10 seus estereoisômeros (diastereoisômeros, enantiômeros), puros
ou em mistura, misturas racêmicas, isômeros geométricos, tautômeros, sais,
hidratos, solvatos, formas sólidas assim como suas misturas.

No quadro da presente invenção:

- o termo « alquila » designa um radical hidrocarboneto
15 saturado, linear, ramificado, halogênio ou não, tendo mais particularmente de
1 a 24 átomos de carbono, de preferência de 1 a 10, e tendo mais
particularmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. Podemos
citar, por exemplo, os radicais metila, trifluorometila, etila, *n*-propila,
isopropila, *n*-butila, isobutila, terciobutila, *sec*-butila, pentila, neopentila ou *n*-
20 hexila.

Em particular, um radical alquila ou alcenila tendo 1 a 4
átomos de carbono é de preferência escolhido entre os grupos metila, etila, *n*-
propila, *n*-butila, isopropila, *sec*-butila, isobutila terciobutila e seus derivados
insaturados, apresentando pelo menos uma ligação secundário (como que
25 notadamente: CH=CH).

- o termo « cicloalquila » designa um grupo alquila tal como
foi definido acima e formando pelo menos um ciclo. Podemos citar, à título
de grupos cicloalquila tendo de 3 a 8 átomos de carbono, o ciclopropila,
ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila.

- o termo « heterocicloalquila » designa um grupo alquila saturado ou não e formando pelo menos um ciclo interrompido por um ou vários heteroátomos escolhidos entre N, O, S ou P. Podemos citar, à título de grupos heterocicloalquila, a aziridina, a pirrolidina, o tetraidrotiofeno, a imidazolina, a piperidina, a piperazina e a morfolina.

- o termo « arila » faz referência aos grupos aromáticos compreendendo de preferência 5 a 14 átomos de carbono, vantajosamente 6 a 14 átomos de carbono (isto é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono). são geralmente mono- ou bicíclicas. Podemos citar como exemplo a fenila, benzila, α -naftila, β -naftila, antracenila ou fluorenila. Para o quadro da presente invenção, os grupamentos arilas podem ser substituídos por um ou vários substituintes, idênticos ou diferentes. Entre os substituintes dos grupos arilas, podemos citar à título de exemplo, os halogênios, os grupamentos alquila (tal como definidas acima) e alquilóxi (definido como uma cadeia alquila (tal como definida acima) ligada a molécula por intermédio de um oxigênio (ligação éter)) os grupamentos alquiltio (definido como uma cadeia alquila (tal como definida acima) ligada a molécula por intermédio de um enxofre (ligação tioéter)) tal que metila, trifluorometila, metóxi e trifluorometóxi, metiltio e trifluorometiltio, as aminas, os grupamentos nitro, os grupamentos hidróxi, os grupamentos arila, heteroarila e heterociclo.

-o termo « heteroarila » faz referência aos grupos aromáticos compreendendo de preferência 3 a 14 átomos de carbono, vantajosamente 3 a 8 átomos de carbono (isto é 3, 4, 6, 7 ou 8 átomos de carbono), interrompidos por um ou vários heteroátomos escolhidos entre N, O, S ou P. Podemos citar, à título de grupos heteroarilas tendo de 3 a 8 átomos de carbono, o pirrol, o imidazol, e a piridina.

Entre os substituintes dos grupos heteroarilas, podemos citar à título de exemplo, os halogênios, os grupamentos alquila (tal como definidas

acima) e alquilóxi (definido como uma cadeia alquila (tal como definida acima) ligada a molécula por intermédio de um oxigênio (ligação éter)) os grupamentos alquiltio (definido como uma cadeia alquila (tal como definida acima) ligada a molécula por intermédio de um enxofre (ligação tioéter)). Dos
5 exemplos desses substituintes são o metila, o trifluorometila, o metóxi e o trifluorometóxi, o metiltio e o trifluorometiltio, as aminas, os grupamentos nitro, os grupamentos hidróxi, os grupamentos arila, heteroarila e heterociclo.

Os átomos de halogênio são escolhidos entre os átomos de bromo, flúor, iodo, cloro.

10 Para o quadro da presente invenção, na fórmula geral (I), os átomos do ciclo II são numerados a partir do átomo X_2 , portando o número 1, os outros átomos do ciclo sendo numerados a partir do carbono do ciclo II ligado ao grupamento A-B. Assim, o carbono do ciclo II ligado ao grupamento A-B é o carbono 2 (ou C_2), o carbono adjacente ao C_2 é o
15 carbono 3 (ou C_3), etc.

Um aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento carbonila (CO).

Um outro aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento oxima
20 ($C=N-O-H$) ou éter de oxima ($C=N-O-R_{11}$), R_{11} representando um grupamento alquila, ramificado ou linear, notadamente um grupamento alquila tendo 1 a 7 átomos de carbono, substituído ou não por um grupamento cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila. Preferivelmente, R_{11} representa um grupamento metila.

25 Em um modo particular de realização, quando A representa um grupamento $C=N-O-R_{11}$, R_{11} é um grupamento alquila tendo 1 a 7 átomos de carbono substituído por um grupamento arila, notadamente um grupamento fenila. De maneira particularmente selecionadas, R_{11} é um grupamento metila substituído por um grupamento fenila, em de outros

termos R11 é um grupamento benzila.

Um outro aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento -CR₉R₁₀, R₉ representando um hidrogênio e R₁₀ representando um grupamento hidróxi, um grupamento alquila ou um grupamento -OR₁₁, R₁₁ representando um grupamento alquila, substituído ou não por um grupamento cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila. Os referidos grupamentos alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são eventualmente halogenados.

Em particular, R₁₁ representa um grupamento alquila, linear ou ramificado, tendo 1 a 7 átomos de carbono, de preferência 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, vantajosamente R₁₁ representa o grupamento metila ou etila. por exemplo, R₁₁ pode igualmente ser um isopropila.

Vantajosamente R₁₁ é substituído por um grupamento cicloalquila, notadamente ciclo-hexila, um grupamento arila, notadamente fenila, um grupamento heterocíclica ou heteroarila, notadamente piridinila, os referidos grupamento cicloalquila, arila, heterocíclica ou heteroarila sendo eventualmente halogenados. De maneira ainda mais preferencial, R₁₁ representa um grupamento alquila, compreendendo de preferência um átomo de carbono substituído por um grupamento fenila, iodofenila, ciclo-hexila, ou piridinila.

Um outro aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento -CR₉R₁₀, R₉ representando um hidrogênio e R₁₀ representando um grupamento hidróxi.

Um aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual B representa um grupamento alquila não substituído, saturado compreendendo dois átomos de carbono (CH₂-CH₂).

Um outro aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X5 representa um grupamento R5, -OR5 ou -SR5, R5 representando um grupamento alquila substituído por um substituinte do grupo 1.

5 Ainda mais preferivelmente, X5 representa um grupamento -OR5 no qual R5 representa um grupamento alquila substituído por um substituinte do grupo 1. De preferência, o substituinte do grupo 1 é -COOR12.

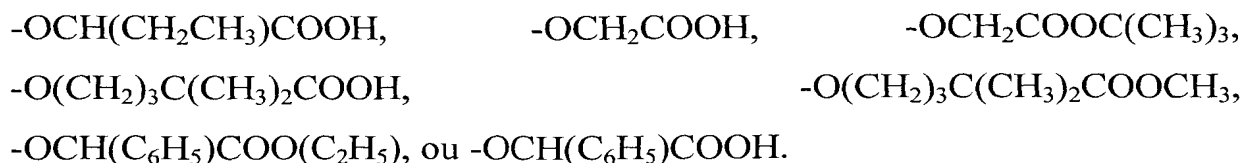
10 De preferência, R5 representa um radical alquila formado de um cadeia carbonada linear e saturado tendo 1 a 4 átomos de carbono, a referida cadeia sendo ligada por sua extremidade oposta ao grupamento fenila (III), a um substituinte do grupo 1. A referida cadeia pode ser ramificada com pelo menos um grupamento alquila ou alcenila tendo 1 a 4 átomos de carbono, ou substituída por um grupamento fenila.

15 De preferência, R12 e R13, idênticos ou diferentes, representando um hidrogênio ou um radical alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono.

Preferivelmente, o substituinte do grupo 1 é do tipo -COOR12, R12 sendo tal como foi definido acima e representando preferivelmente um
20 hidrogênio ou um grupamento alquila compreendendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, de preferência compreendendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, em particular um grupamento terciobutila.

Em um aspecto particular da invenção, X5 é escolhido entre os grupamentos:
25 -OC(CH₃)₂COOR12, -OCH(CH₂CH₃)COOR12, -O(CH₂)₃C(CH₃)₂COOR12, -OCH(C₆H₅)COOR12 e -OCH₂COOR12. Vantajosamente, R12 pode notadamente ser escolhido entre hidrogênio e os grupamentos -CH₃, -C(CH₃)₃ e -CH₂CH₃.

Ainda mais preferivelmente, X5 representa um grupamento -OC(CH₃)₂COOH, -OC(CH₃)₂COOC(CH₃)₃, -OCH(CH₂CH₃)COOC(CH₃)₃,



Um aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X8 representa um átomo de hidrogênio.

De acordo com um outro aspecto da invenção, os compostos de fórmula geral (I) presente pelo menos em um dos grupamentos X3, X4, X6 e X7 designando um átomo de halogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, de preferência um halogênio.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X3 e/ou X4, idênticos ou diferentes, representando um halogênio, de preferência o cloro ou o flúor.

De preferência, X3 e X4 são idênticos e representando um halogênio, preferivelmente um átomo de cloro ou de flúor, ainda mais preferivelmente de cloro.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X3 representa um átomo de hidrogênio e X4 representa um átomo de bromo ou de flúor.

De acordo com um outro aspecto da invenção, os compostos de fórmula geral (I) presente pelo menos em um dos grupamentos X3, X4, X6 e X7 designando um átomo de halogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono e o(s) grupamento(s) restante (quer dizer o(s) grupamento(s) não halogênio(s) ou não alquilados(s) escolhido(s) entre X3, X4, X6 e X7) designando um(uns) átomo(s) de hidrogênio.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula (I) nos quais X4 e/ou X6 designa(m) um grupamento alquila, em particular aos compostos nos quais X4 e X6 são dois grupamentos metilas, e X3 e X7 são átomos de hidrogênio.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos

compostos de fórmula geral (I) na qual X6 e X7 representando um átomo de hidrogênio.

De preferência, X6 e X7 representa um hidrogênio e X3 e/ou X4, idênticos ou diferentes, representando um halogênio, de preferência o cloro ou o flúor.

Um outro aspecto preferido refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X1 representa um grupamento R1 ou -OR1, R1 representando um hidrogênio ou um grupamento alquila. Preferivelmente, R1 representa um grupamento alquila comportando 1, 2 ou 3 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente o grupamento alquila é halogênio.

De maneira preferida, X1 é escolhido entre um grupamento trifluorometila, um átomo de bromo, grupamento metilóxi, um grupamento metiltio, um grupamento trifluorometóxi e um átomo de hidrogênio. Facultativamente, X1 representa um grupamento -CF₃, -OCF₃, -SCH₃.

Um outro aspecto preferido refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X1 representa um halogênio, preferivelmente um bromo.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X2 representa um átomo de enxofre.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₄.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₅.

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual o ciclo I é substituído pelo grupamento X1 na posição C₃ (ou na meta por relação ao ciclo II).

Um outro objeto particular da invenção refere-se aos

compostos de fórmula geral (I) na qual o ciclo I é substituído pelo grupamento X1 na posição C₄ (ou em relação ao ciclo II).

Um outro aspecto particular da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual R1 representa um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, o referido grupamento alquila pode eventualmente ser halogênio e R3, R4, R6, R7 e R8, idênticos ou diferentes, são escolhidos entre um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono.

De maneira ainda mais preferencial, a invenção tem como objeto os compostos de fórmula geral (I) na qual pelo menos uma das condições a seguir, de preferência todas as condições, é atendida:

X6 e X7, idênticos representando um hidrogênio; e/ou

X3 e/ou X4, idênticos ou diferentes, representando um halogênio, de preferência o cloro ou o flúor; e/ou

X2 representa um oxigênio ou um enxofre, de preferência o enxofre; e/ou

X5 representa um grupamento R5, -OR5 ou -SR5, R5 representando um grupamento alquila substituído por um substituinte do grupo 1; e/ou

O ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₄ ou na posição C₅; e/ou

O ciclo I é substituído pelo grupamento X1 na posição C₃ ou na posição C₄; e/ou

X1 representa um halogênio, um grupamento R1, -SR1 ou -OR1, R1 representando um hidrogênio ou um grupamento alquila; e/ou

A representa:

(i) um grupamento carbonila (CO),

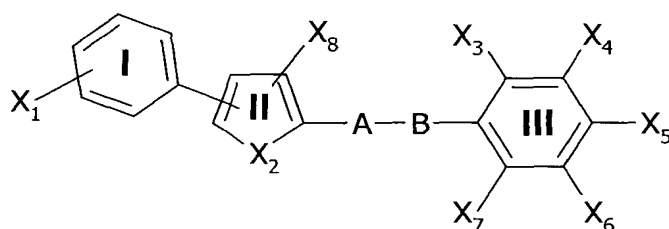
(ii) um grupamento oxima (C=N-O-H) ou éter de oxima (C=N-O-R11),

(iii) um grupamento $-CR_9R_{10}$, R_9 e R_{10} diferentes, representando um hidrogênio, um grupamento alquila ou um grupamento $-OR_{11}$, R_{11} sendo tal como foi definido abaixo,

5 R_{11} representando um hidrogênio ou um grupamento arila, heterocicloalquila, ou heteroarila tal como definido abaixo ou um grupamento alquila, substituído ou não por um grupamento cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila tal como definidas acima; e/ou

B representa um grupamento alquila não substituído, saturado compreendendo dois átomos de carbono (CH_2-CH_2).

10 Em um modo de realização particularmente preferido, a invenção tem como objeto os compostos derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propano-1-ona e de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propano-1-ona substituídos de fórmula geral (I) a seguir:



(I)

na qual:

15 X_1 representa um halogênio, um grupamento R_1 , $-SR_1$ ou $-OR_1$;

X_2 representa um átomo de enxofre ou de oxigênio;

X_3 representa um halogênio, um grupamento R_3 , $-SR_3$ ou $-OR_3$;

20 X_4 representa um halogênio, um grupamento R_4 , $-SR_4$ ou $-OR_4$;

X_5 representa um grupamento R_5 , $-SR_5$ ou $-OR_5$;

X_6 representa um halogênio, um grupamento R_6 , $-SR_6$ ou $-OR_6$;

X7 representa um halogênio, um grupamento R7, -SR7 ou -OR7;

X8 representa um grupamento R8;

R1 representando um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, o referido grupamento alquila pode eventualmente ser halogênio;

R3, R4, R6, R7 e R8 idênticos ou diferentes, escolhidos entre um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono;

R5 representando um radical alquila formado de uma cadeia carbonada linear e saturada, tendo 1 a 4 átomos de carbono, de preferência 1 átomo de carbono, a referida cadeia carbonada sendo:

- ligada, por sua extremidade oposta ao grupamento fenila (III), a um substituinte escolhido entre -COOR12 e -CONR12R13, R12 e R13, idênticos ou diferentes, representando um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono;

- não ramificada ou ramificada com pelo menos um grupamento alquila ou alcenila tendo 1 a 4 átomos de carbono, ou substituída por um grupamento fenila;

A representa:

(i) um grupamento carbonila (CO),
(ii) um grupamento oxima (C=N-O-H) ou éter de oxima (C=N-O-R11), com R11 escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila (linear ou ramificado) tendo 1 a 7 átomos de carbono, substituído ou não por um grupamento arila, notadamente um grupamento fenila, os referidos grupamentos alquila e arila sendo eventualmente halogenados, ou

(iii) um grupamento -CR9R10, R9 representando um átomo de hidrogênio e R10 representando um grupamento -OR11, R11 sendo escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila (linear ou ramificado)

tendo 1 a 7 átomos de carbono, de preferência tendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono, o referido grupamento alquila sendo substituído ou não substituído por um grupamento cicloalquila, notadamente ciclo-hexila, um grupamento arila, notadamente fenila, ou um grupamento heteroarila, notadamente piridinila, os referidos grupamentos alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila sendo eventualmente halogenados,

B representa:

(i)um grupamento alquila não substituído, saturado apresentando dois átomos de carbono ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), ou

10 (ii)um grupamento alceno não substituído, apresentando dois átomos de carbono (CH=CH).

Uma variante do modo de realização particularmente preferido da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento carbonila (C=O).

15 Uma outra variante do modo de realização particularmente preferido da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento -CHOR_{11} , R_{11} sendo de preferência escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento metila, etila, isopropila, ciclo-hexilmetila, benzila, iodobenzila e piridinilmetoxila.

20 Uma variante suplementar do modo de realização particularmente preferido da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual A representa um grupamento oxima ou éter de oxima (C=N-O-R_{11}), o grupamento R_{11} sendo de preferência escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento metila, etila, isopropila, ciclo-hexilmetila, benzila, iodobenzila, piridinilmetila, de maneira ainda mais preferida entre um
25 átomo de hidrogênio e um grupamento metila.

Em uma outra variante, o modo de realização particularmente preferido da invenção refere-se aos compostos de fórmula geral (I) na qual X_5 é um grupamento -OR_5 , ou um bioisômero do grupamento -OR_5 ,

notadamente um grupamento -SR5, com R5 designando um radical alquila cuja referida cadeia carbonada é ligada a um substituinte -COOR12.

Vantajosamente, X5 é escolhido entre os grupamentos:
-OC(CH₃)₂COOR12, -OCH(CH₂CH₃)COOR12, -O(CH₂)₃C(CH₃)₂COOR12, -
5 OCH(C₆H₅)COOR12 e -OCH₂COOR12.

Vantajosamente, R12 é escolhido entre hidrogênio e os grupamentos -CH₃, -C(CH₃)₃ e -CH₂CH₃.

De acordo com uma variante do modo de realização particularmente preferido da invenção, X8 designa um átomo de hidrogênio.

10 Um objeto particular da invenção refere-se, para o modo particularmente preferido da invenção, os compostos de fórmula geral (I) na qual o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₄.

Um outro objeto particular da invenção refere-se, para o modo particularmente preferido da invenção, os compostos de fórmula geral (I) na
15 qual o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₅.

O grupamento X1 pode se encontrar em qualquer posição do ciclo I, quer dizer na posição orto, meta ou para em relação ao ciclo II. Em um modo particular de realização da invenção, para o modo particularmente preferido da invenção, X1 está na posição meta ou para, de preferência na
20 posição para, por relação ao ciclo II.

Em um modo particular de realização da invenção, para o modo particularmente preferido da invenção, X1 é escolhido entre um grupamento trifluorometila, um átomo de bromo, um grupamento metilóxi, um grupamento metiltio, um grupamento trifluorometóxi e um átomo de
25 hidrogênio.

De acordo com um aspecto particular da invenção, para o modo particularmente preferido da invenção, os compostos de acordo com a invenção presente pelo menos em um dos grupamentos X3, X4, X6 e X7 designando um átomo de halogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4

átomos de carbono. De preferência, o(s) grupamento(s) restante(s) (quer dizer o(s) grupamento(s) não halogênio(s) ou não alquilado(s) escolhido(s) entre X3, X4, X6 e X7) designando um(uns) átomo(s) de hidrogênio

A título de exemplo, pode também se tratar de compostos para os quais X3 e X4 são idênticos e correspondem aos átomos de halogênio (cloro, flúor, bromo ou iodo), notadamente de cloro ou de flúor.

Pode também se tratar de compostos para aqueles X4 e/ou X6 designa(m) um grupamento alquila, em particular aos compostos para aqueles X4 e X6 são dois grupamentos metila, e X3 e X7 são átomos de hidrogênio.

De acordo com um aspecto particular da invenção, para o modo particularmente preferido da invenção, X4 e/ou X6 designa(m) um grupamento alquila, em particular X4 e X6 são dois grupamentos metilas, e X3 e X7 são átomos de hidrogênio.

De maneira preferida, os compostos de acordo com a invenção são escolhidos entre:

- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila
- o ácido 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;

- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)butanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)butanóico;
- 5 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)-2,2-dimetilpentanoato de metila;
- 10 - o ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)acetato de terciobutila;
- 15 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)acético;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)-2-fenilacetato de etila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-fenóxi)-2-fenilacético;
- 20 - o 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 25 - o 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-

- fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acetato de terciobutila;
- 5
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético;
 - o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acético;
- 10
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenóxi)acético;
 - o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico;
- 15
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico;
 - o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanoato de terciobutila;
- 20
- o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico;
 - o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acetato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético;
- 25
- o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico;

- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutíla;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 5 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 10 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclo-hexilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutíla;
- 15 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-;
- o 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutíla;
- o ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 20 - o 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) - fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutíla;
- o ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 25 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidróxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metóxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-

metilpropanoato de terciobutila;

- o ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;

5 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;

- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanóico;

- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;

10 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltiofeno-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;

- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;

15 - o 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofeno-2-il)propil)fenóxi) propanoato de terciobutila;

- o ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofeno-2-il)propil)fenóxi)propanóico;

- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;

20 - o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;

- o ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;

25 - o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenóxi)-2-metilpropanóico;

- o 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanoato de terciobutila;

- o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanóico;

- o 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)propanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 5 - o 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acetato de terciobutila;
- o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acético;
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
10 il)propil)-2-fluorofenóxi)butanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 15 - o ácido 2-(4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) -
20 fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- 25 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil) tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-

2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico.

Os compostos de acordo com a invenção podem conter um ou vários centros assimétricos. A presente invenção inclui os estereoisômeros (diastereoisômeros, enantiômeros), puros ou em mistura, assim como as
5 misturas racêmicas e os isômeros geométricos. Quando uma mistura enantiomericamente pura (ou enriquecida) é desejável, ela pode ser obtida quer por purificação do produto final ou intermediário quiral ou por síntese assimétrica dos seguintes métodos conhecidos para o versado na técnica (por exemplo utilizando reagentes e catalisadores quirais). Alguns compostos de
10 acordo com a invenção podem ter diferentes formas estáveis tautômeros, estas e todas as formas assim como as suas misturas sendo incluídas na invenção.

A presente invenção refere-se igualmente aos sais « farmacologicamente aceitáveis » aos compostos de acordo com a invenção. De uma maneira geral, este termo designa os sais pouco ou não tóxicos obtidos a
15 partir de bases ou de ácidos, orgânicos ou inorgânicos. Estes sais podem ser obtidos durante a última etapa de purificação do composto de acordo com a invenção ou por incorporação do sal sobre o composto já purificado.

Certos compostos de acordo com a invenção e seus sais poderiam ser estáveis sob várias formas sólidas. A presente invenção inclui
20 todas as formas sólidas aos compostos de acordo com a invenção, este que inclui as formas amorfas, polimorfos, mono - e poli-cristalinas.

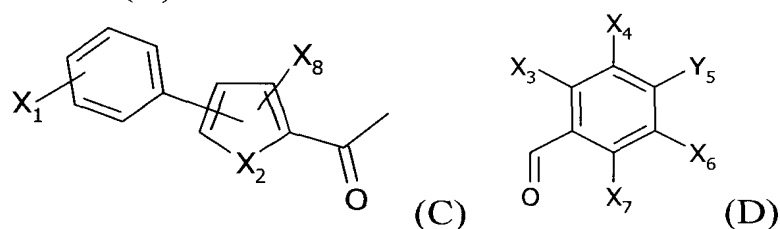
Os compostos de acordo com a invenção podem existir sob forma livre ou sob forma solvatada, por exemplo, com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como a água (hidratos) ou o etanol.

25 Os compostos de acordo com a invenção marcados por um ou por isótopos são igualmente incluídos na invenção: esses compostos são estruturalmente idênticos mas diferentes pelo fato que pelo menos um átomo da estrutura é substituído por um isótopo (radioativo ou não). Os exemplos de isótopos podendo ser incluídos na estrutura dos compostos de acordo com a

invenção podem ser escolhidos entre o hidrogênio, o carbono, o oxigênio, o enxofre tais que ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S respectivamente. Os isótopos radioativos ^3H e ^{14}C são particularmente preferidos porque são fáceis de preparar e detectar no quadro de estudos de biodisponibilidade *in vivo* de substâncias. Os Isótopos pesados (tais como ^2H) são particularmente preferidos porque são usados como padrões internos nos estudos analíticos.

A presente invenção tem igualmente por objeto o processo de síntese dos compostos de fórmula geral (I), que compreende:

1. uma etapa de colocar em contato em meio básico ou em meio ácido de pelo menos um composto de fórmula (C) com pelo menos um composto de fórmula (D)



em que X1, X2, X3, X4, X6, X7 e X8 são tal como definidos previamente,

Y5 representa um grupamento R5, -SR5, -OR5, hidróxi ou tiol, R5 sendo tal como foi definido previamente;

2. eventualmente uma etapa de redução dos compostos obtidos na etapa (1),
3. e eventualmente uma etapa de inserção de grupamentos funcionais.

As condições de realização da etapa (1) em meio ácido ou básico e da etapa (2) são conhecidas de versado na técnica e podem variar em uma grande medida. Os protocolos de síntese podem ser em particular estes apresentados na parte « exemplos » da presente invenção.

A colocação em contato desses dois compostos é vantajosamente realizada de modo estequiométrico. Ela é realizada de preferência a uma temperatura apropriada (entre cerca de 18°C e 100°C) e de preferência em pressão atmosférica.

Em meio básico, a reação é de preferência realizada em presença de uma base forte, tal que um hidróxido de metal alcalino, como o hidróxido de sódio ou um alcoolato de metal alcalino como o etilato de sódio.

Em meio ácido, a reação é de preferência realizada em presença de um ácido forte, tal como o ácido clorídrico.

Os compostos assim obtidos podem ser isolados pelos métodos clássicos e conhecidas de versado na técnica.

A presente invenção a também por objeto os compostos tais que descritos acima, à título de medicamentos.

A presente invenção tem igualmente por objeto um composto tal como descrito acima, para o tratamento de complicações associadas com a síndrome metabólica, aterosclerose, isquemia cerebral, doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares, insulino-resistência, obesidade, hipertensão, diabete, dislipidemias, doenças inflamatórias (tal como a asma), patologias neurodegenerativas (em particular a esclerose em placas, o mal de Parkinson, o mal de Alzheimer, os tauopatias (demências fronto-temporais, doença de Pick, degeneração córtico-basal, paralisia supranuclear progressiva), as demências corticais, as amiotrofias espinhais, os transtornos cognitivos leves (MCI: Mild Cognitive Impairment), as sinucleopatias, as patologias corporais de Lewy, a doença de Huntington, epilepsia, a esclerose amiotrófica lateral, as doenças de príons (Doença de Creutzfeldt-Jakob), síndrome de Down, a ataxia de Friedreich, as espino-ataxias cerebelares, a doença de Charcot-Marie-Tooth como complicações neurológicas associadas com a AIDS, dor óssea, a degeneração cerebelar, a hipoxia de cerebelo as neuropatia associadas em diabetes), câncer, etc., assim como para permitir uma diminuição do risco cardiovascular global.

Preferivelmente, a invenção tem como objeto um composto tal como descrito acima, para tratar os fatores de risco cardiovascular ligados às desregulações do metabolismo lipídico e/ou glicídico, notadamente as

hiperlipidemias e obesidade, e em particular a diabete (diabete de tipo II).

Ainda mais preferivelmente, a invenção refere-se um composto tal como descrito acima, para o tratamento das dislipidemias.

5 A presente invenção tem igualmente por objeto uma composição farmacêutica compreendendo, em um suporte farmacêuticamente aceitável, pelo menos um composto tal como descrito acima, eventualmente em associação com um ou vários outros princípios ativos terapêuticos e/ou cosméticos.

10 Trata-se vantajosamente de uma composição farmacêutica para o tratamento de complicações associadas com as síndromes metabólicas, aterosclerose, isquemia cerebral, doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares, insulino-resistência, obesidade, hipertensão, diabete, dislipidemias, doenças inflamatórias (tal como a asma), patologias neurodegenerativas (em particular a esclerose em placas, o mal de Parkinson, 15 o mal de Alzheimer, as tauopatias (demências fronto-temporais, doença de Pick, degeneração córtico-basal, paralisia supranuclear progressiva), as demências corticais, as amiotrofias espinhais, os transtornos cognitivos leves (MCI: Mild Cognitive Impairment), as sinucleopatias, patologia corporal de Lewy, doença de Huntington, epilepsia, Esclerose Lateral Amiotrófica, como 20 doenças de príons (Doença de Creutzfeldt-Jakob), síndrome de Down, ataxia de Friedreich, as espino-ataxias cerebelares, doença de Charcot-Marie-Tooth, como complicações neurológicas associadas com a AIDS, dor óssea, a degeneração cerebelar, hipoxia do cerebelo, as neuropatias associadas com diabetes), câncer, etc., assim como para permitir uma diminuição do risco 25 cardiovascular global.

Trata-se preferivelmente de uma composição farmacêutica para tratar os fatores de risco cardiovascular ligados às desregulações do metabolismo lipídico e/ou glicídico, notadamente as hiperlipidemias e obesidade, e em particular a diabete (diabete de tipo II).

Ainda mais preferivelmente, a composição farmacêutica de acordo com a invenção é destinada ao tratamento de dislipidemias.

Um outro objeto da invenção refere-se a uma composição nutricional compreendendo pelo menos um composto tal como descrito
5 acima.

A presente invenção a também por objeto os compostos tais que descritos acima, à título de produtos cosméticos.

Um outro objeto da invenção reside na utilização de pelo menos um composto tal como descrito acima para a preparação de
10 composições farmacêuticas destinadas ao tratamento de diversas patologias tais como definidas acima, notadamente ligadas a problemas do metabolismo dos lipídios e/ou de glicídios entre as quais podemos citar as dislipidemias. Mais geralmente, a invenção tem como objeto a utilização de pelo menos um
15 composto tal como descrito acima para a preparação de composições farmacêuticas destinadas a tratar os fatores de riscos para as doenças cardiovasculares ligadas às desregulações do metabolismo dos lipídios e/ou dos glicídios e destinadas à diminuir assim o risco cardiovascular global.

A título de exemplo (e de maneira não limitativa), os compostos de acordo com a invenção poderiam de maneira vantajosa ser
20 administrados em combinação com um ou vários outros agentes terapêuticos e/ou cosméticos, comercializados ou em desenvolvimento, tais que:

- os anti-diabéticos: os insulino-secretóres (sulfoniluréias (glibenclamida, glimepirida, gliclazida, etc.) e glinídeos (repaglinídeo, nateglinídeo, etc.)), os inibidores do alfa-glucosidase, os agonistas PPAR γ
25 (tiazolidinadionas tais como rosiglitazona, pioglitazona), os agonistas mistos PPAR α /PPAR γ (tesaglitazar, muraglitazar), os pan-PPAR (compostos ativando simultaneamente as 3 isoformas de PPAR), biguanidas (metformina), os inibidores da Dipeptidyl Peptidase IV (sitagliptina, vildagliptina), os agonistas do Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (exenatida),

etc.

- insulina

- moléculas hipolipemiantes e/ou hipocolesterolemiantes: os fibratos (fenofibrato, gemfibrozil), os inibidores da HMG CoA redutase ou hidróximetilglutaril Coenzima A redutase (as estatinas tais como atorvastatina, simvastatina, fluvastatina), os inibidores de absorção do colesterol (ezetimiba, fitosteróis), os inibidores de CETP ou Colesterol Ester Transfer Protein (torcetrapib), os inibidores do ACAT ou Acil-Coenzima A colesterol acilTransferase (Avasimibe, Eflucimibe), os inibidores MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein), os agentes sequestrantes dos ácidos biliares (colestiramina), a vitamina E, os ácidos graxos poliinsaturados, os ácidos graxos ômega 3, os derivados de tipo ácido nicotina (niacina), etc.

- agentes anti-hipertensivos e os agentes hipotensivos: os inibidores de ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) (captopril, enalapril, ramipril ou quinapril), os antagonistas do receptor de angiotensina II (losartan, valsartan, telmisartan, eposartan, irbesartan, etc.), os beta-bloqueadores (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), os diuréticos tiazídicos e não tiazídicos (furosemida, indapamida, hidroclortiazido, anti-aldosterona), os vasodilatadores, os bloqueadores canal de cálcio (nifedipina, felodipina ou amlodipina, diltiazem ou verapamil), etc.

- agentes anti-plaquetários: Aspirina, Ticlopidina, Dipyridamol, Clopidogrel, flurbiprofeno, etc.

- agentes anti-obesidade: Sibutramina, os inibidores de lipases (orlistat), os agonistas e antagonistas PPAR δ , os antagonistas do receptor cannabinoide CB1 (rimonabant), etc.

- agentes anti-inflamatórios: por exemplo, os corticóides (prednisona, betametasona, dexametasona, prednisolone, metilprednisolone, hidrocortisona, etc.), os AINS ou Anti-Inflamatórios não Esteróides derivados do indol (indometacina, sulindac), os AINS do grupo dos arilcarboxílicos

(ácido tiaprofênico, diclofenac, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxen, nabumetona, alminoprofeno), os AINS derivados do oxicam (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), os AINS do grupo dos fenamatos, os inibidores seletivos da COX2 (celecoxib, rofecoxib), etc.

5 - agentes anti-oxidantes: por exemplo o probucol, etc.

- agentes utilizados para o tratamento de insuficiência cardíaca: os diuréticos tiazídicos ou não tiazídicos (furosemida, indapamida, hidroclortiazido, anti-aldosterone), os inibidores do ACE (captopril, enalapril, ramipril ou quinapril), os digitálicos (digoxina, digitoxina), os beta
10 bloqueadores (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), os inibidores de Fosfodiesterases (enoximona, milrinona), etc.

- agentes utilizados para o tratamento de insuficiência coronária: os beta-bloqueadores (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), os bloqueadores canal de cálcio (nifedipina, felodipina ou amlodipina, bepridil, diltiazem ou verapamil), os agentes doadores de NO (trinitrina, isosorbide dinitrate, molsidomina), o Amiodarone, etc.
15

- anticanceroso: os agentes citotóxicos (agentes interagindo com o DNA, agentes alquilantes, cisplatina e derivados), os agentes citostáticos (os semelhantes GnRH (Gonotropin-Releasing Hormone), os semelhantes da somatostatina, progestativos, os anti-estrogênicos, os inibidores da aromatase, etc.), os moduladores da resposta da imunidade (interferons, IL2, etc.), etc.
20

- anti-asmáticos tais como broncodilatadores (agonistas de receptores beta 2), corticóides, cromoglicato, os antagonistas do receptor aos leucotrienes (montelukast), etc.
25

- corticóides utilizados para o tratamento das patologias da pele tais como a psoríase e as dermatites

- vasodilatadores e/ou agentes antiisquêmicos (buflomedil, extraído de Ginkgo Biloba, naftidrofuril, pentoxifilina, piribedil), etc.

A invenção refere-se igualmente a um método de tratamento de diversas patologias tais como definidas acima, notadamente ligadas aos problemas do metabolismo dos lipídios e/ou dos glicídios compreendendo a administração à um sujeito, notadamente humano, de uma quantidade eficaz
5 de um composto ou de uma composição farmacêutica tal como definido acima.

O significado da invenção, o termo «uma quantidade eficaz» se refere a uma quantidade do composto suficiente para produzir o resultado biológico desejado.

10 O termo « indivíduo» designa um mamífero e mais particularmente um humano.

O termo « tratamento » designa o tratamento curativo, sintomático e/ou preventivo. Os compostos da presente invenção podem assim ser utilizados entre os indivíduos (como os mamíferos, em particular
15 humanos) sofrendo de uma doença declarada. Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para retardar ou impedir a progressão ou prevenir uma progressão mais avançada da doença, melhorando assim a condição dos indivíduos. Os compostos da presente invenção podem enfim serem administrados aos indivíduos não doentes, mas que poderiam
20 desenvolver normalmente a doença ou que correm um risco importante de desenvolver a doença.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreendem vantajosamente um ou vários excipientes ou veículos, aceitáveis sobre o plano farmacêutico. Podemos citar como exemplo as
25 soluções salinas, fisiológicas, isotônicas, tamponados, etc., compatíveis com uso farmacêutico e conhecidas de versado na técnica. As composições podem conter um ou vários agentes ou veículos escolhidos entre os dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Os agentes ou veículos utilizados nas formulações (líquidas e/ou injetáveis e/ou sólidas) são

notadamente a metilcelulose, a hidroximetilcelulose, a carboximetilcelulose, o polisorbato 80, o manitol, a gelatina, a lactose, óleos vegetais, a acácia, os lipossomas, etc. As composições podem ser formuladas sob forma de suspensões injetáveis, géis, óleos, comprimidos, supositórios, pós, cápsulas de gelatina, cápsulas, aerossóis, etc., eventualmente usando formulações ou dispositivos para proporcionar uma liberação sustentada e / ou retardada. Para este tipo vantajosamente tal formulação é utilizada como um agente da celulose, carbonatos e amidos.

Os compostos ou composições de acordo com a invenção podem ser administrados de diferentes maneiras e sob diferentes formas. Assim, eles podem ser por exemplo administrados de maneira sistemática, por via oral, parenteral, por inalação ou por injeção, como por exemplo por via intravenosa, intra-muscular, subcutâneo, trans-dérmica, intra-arterial, etc. Nas injeções, os compostos são geralmente condicionados sob forma de suspensões líquidas, que podem ser injetadas através de seringas ou de infusões, por exemplo.

É entendido que a vazão e/ou a dose injetada podem ser adaptadas por um versado na técnica em função do paciente, da patologia, do modo de administração, etc. Tipicamente, os compostos são administrados em doses que podem variar entre 1µg e 2g por administração, preferivelmente de 0,01 mg a 1 g por administração. As administrações podem ser diárias e até mesmo repetidas por vários dias, conforme o caso. De outro lado, tais composições de acordo com uma invenção podem compreender, além disso, outros agentes ou princípios.

25 **LEGENDAS DAS FIGURAS**

Abreviações utilizadas nas figuras e nas tabelas:

- Cpd = compostos;
- HDL-colesterol: High-Density-Lipoprotein cholesterol
- LDL-colesterol: Low-Density-Lipoprotein cholesterol

- VLDL-colesterol: Very-Low-Density-Lipoprotein cholesterol
- mpk =mg/kg/dia.

5 **Figuras 1-1 a 1-9: Avaliação *in vivo*, em camundongos E2/E2, de propriedades hipolipemiantes e estimuladoras da síntese de HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção por dosagens lipídicas e medida da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico e glicídico e a dissipação de energia**

10 O efeito hipolipemiante dos compostos de acordo com a invenção foi avaliado *in vivo* em camundongos E2/E2 (humanizados para a isoforma E2 da apolipoproteína E) pela análise da distribuição do colesterol e dos triglicerídeos nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas e pela medida das taxas de colesterol total e de HDL-colesterol plasmático após 7 e 13 dias de tratamento por via oral; essas taxas são comparadas às obtidas com os controles de animais (não tratados pelos compostos de acordo com a

15 invenção). A diferença medida testemunha o efeito hipolipemiante aos compostos de acordo com a invenção.

- Figura 1-1: taxas de colesterol total plasmático após 7 e 13 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;
- Figura 1-2: taxas de HDL-colesterol plasmático após 7 e 20 13 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;
- Figura 1-3: distribuição do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas após 13 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;
- Figura 1-4: distribuição dos triglicerídeos nas diferentes 25 frações lipoprotéicas plasmáticas após 13 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk.

A eficácia dos compostos de acordo com a invenção também foi avaliada pela medida, nos tecidos hepáticos e musculares (esqueléticos), da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico, glicídico e a

dissipação de energia. Os níveis de expressão de cada gene foram normalizados por relação ao nível de expressão de genes de referência 36B4 para o tecido hepático ou 18S para o músculo esquelético gastrocnêmio. O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle foi em seguida calculado. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

5
- Figura 1-5: expressão de PDK4 (Piruvate Desidrogenase Quinase, isoforma 4) para o tecido hepático, em camundongos E2/E2, após 13 dias de tratamento com o composto 2 (50 mpk);

- Figura 1-6: expressão do Acox1 para o tecido hepático, em camundongos E2/E2, após 13 dias de tratamento com o composto 2 (50 mpk);

15
- Figura 1-7: expressão do ApoCIII para o tecido hepático, em camundongos E2/E2, após 13 dias de tratamento com o composto 2 (50 mpk);

- Figura 1-8: expressão de PDK4 (Piruvate Desidrogenase Quinase, isoforma 4) para o músculo esquelético, em camundongos E2/E2, após 13 dias de tratamento com o composto 2 (50 mpk);

20
- Figura 1-9: expressão de UCP2 (uncoupling protein 2 para o músculo esquelético, em camundongos E2/E2, após 13 dias de tratamento com o composto 2 (50 mpk).

Figuras 2-1 a 2-6: Avaliação *in vivo*, em camundongos C57Bl6, de propriedades hipolipemiantes e estimuladoras da síntese de HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção pelas dosagens lipídicas e medida da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico, glicídico e a dissipação de energia.

O efeito do composto 2 de acordo com a invenção, administrado com efeito de dose, foi avaliado *in vivo* em camundongos

C57Bl6 após 14 dias de tratamento por via oral. Depois do tratamento, o efeito hipolipemiante do composto 2 de acordo com a invenção foi avaliado pela medida das taxas de colesterol total, de HDL-colesterol, de triglicerídeo e do ácidos graxos livres plasmáticos.

5 - Figura 2-1: taxas de colesterol total plasmático após 14 dias de tratamento com o composto 2 de acordo com a invenção, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk, em camundongos C57Bl6;

 - Figura 2-2: taxas de HDL-colesterol plasmático após 14 dias de tratamento com o composto 2 de acordo com a invenção, administrado
10 a 1, 5, 10 e 50 mpk, em camundongos C57Bl6;

 - Figura 2-3: taxas de triglicerídeos plasmáticos após 14 dias de tratamento com o composto 2 de acordo com a invenção, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk, em camundongos C57Bl6;

15 - Figura 2-4: taxas do ácidos graxos livres plasmáticos após 14 dias de tratamento com o composto 2 de acordo com a invenção, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk, em camundongos C57Bl6.

A eficácia dos compostos de acordo com a invenção também foi avaliada pela medida, para o tecido muscular (esquelético), da expressão de genes implicadas no metabolismo glicídico e a dissipação de energia. Os
20 níveis de expressão de cada gene foram normalizados por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S. O fator de indução, foi então calculado. Mais esse fator é elevado, mais os compostos têm um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

25 - Figura 2-5: expressão de PDK4 para o músculo esquelético, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento por via oral com o composto 2 (50 mpk);

 - Figura 2-6: expressão de UCP2 para o músculo esquelético, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento por via

oral com o composto 2 (50mpk).

5 **Figuras 3-1 a 3-7: Avaliação *in vivo*, em camundongos C57Bl6, de propriedades estimuladoras da síntese de HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção pelas dosagens lipídicas e medida da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico, glicídico e a dissipação de energia.**

O efeito dos compostos de acordo com a invenção foi avaliado *in vivo* em camundongos C57Bl6 após 14 dias de tratamento por via oral. Depois do tratamento, a distribuição do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas foi determinada. Isto foi comparado ao perfil obtido para os controles de animais (não tratados pelos compostos de acordo com a invenção). O efeito dos compostos de acordo com a invenção também foi avaliado *in vivo* em camundongos C57Bl6 pela medida das taxas plasmáticas de colesterol total e de HDL-colesterol após 14 dias de tratamento por via oral. Essas taxas foram comparadas às obtidas para os controles de animais (não tratados pelos compostos de acordo com a invenção). A diferença medida testemunha o efeito hipolipemiante aos compostos de acordo com a invenção.

20 - Figura 3-1: taxas de colesterol total plasmático após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administrados a 50 mpk;

- Figura 3-2: taxas de HDL colesterol plasmático após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administrados a 50 mpk;

25 - Figura 3-3: distribuição do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administrados a 50 mpk.

A eficácia aos compostos de acordo com a invenção também foi avaliada pela medida, para o tecido muscular (esquelético), da expressão

de genes implicadas no metabolismo lipídico, glicídico e a dissipação de energia. Os níveis de expressão de cada gene foram normalizados por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S. O fator de indução foi então calculado. Mais este fator é elevado, mais os compostos têm um caráter

5 ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

- Figura 3-4: expressão de PDK4 para o tecido muscular, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento com o composto 7 (50 mpk);

10 - Figura 3-5: expressão de CPT1b para o tecido muscular, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 (50 mpk);

- Figura 3-6: expressão de UCP2 para o tecido muscular, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7

15 (50 mpk);

- Figura 3-7: expressão de UCP3 para o tecido muscular, em camundongos C57Bl6, após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 (50 mpk).

Figuras 4-1 a 4-7: Avaliação *in vivo*, em camundongos db/db, de propriedades hipolipemiantes, antidiabéticas e ativadoras dos PPAR dos compostos de acordo com a invenção.

20

O efeito dos compostos de acordo com a invenção foi avaliado *in vivo* em camundongos db/db pela medida dos triglicerídeos plasmáticos e insulinemia após 28 dias de tratamento por via oral com o composto 2. Essas

25 taxas foram comparadas às obtidas com os controles de animais (não tratados pelo composto de acordo com a invenção). A diferença medida testemunha o efeito hipolipemiante e insulino-resistência do composto de acordo com a invenção.

- Figura 4-1: taxas de triglicerídeo plasmático após 28 dias

de tratamento pelo composto 2, administrado a 50 mpk em camundongos db/db;

- Figura 4-2: taxas de insulina plasmática após 28 dias de tratamento pelo composto 2, administrado a 50 mpk em camundongos db/db.

5 A eficácia do composto 2 também foi avaliada pela medida, nos tecidos hepáticos e musculares, da expressão de genes implicadas no metabolismo glicídico, lipídico, e a dissipação de energia. Os níveis de expressão de cada gene foram normalizados por relação ao nível de expressão de genes de referência 36B4 para o fígado e 18S para o músculo esquelético.

10 O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter_ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

15 - Figura 4-3: expressão de PDK4 para o tecido hepático, em camundongos db/db, após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 4-4: expressão de ACOX1 para o tecido hepático, em camundongos db/db, após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 4-5: expressão de CPT1b para o tecido hepático, em camundongos db/db, após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;

25 - Figura 4-6: expressão de PDK4 para o tecido muscular, em camundongos db/db, após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk;

- Figura 4-7: expressão de UCP3 para o tecido muscular, em camundongos db/db, após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50 mpk.

Figura 5: Avaliação *in vitro* de propriedades metabólicas dos compostos de acordo com a invenção por medida da β -oxidação dos ácidos graxos em miócitos murinos

Os efeitos estimuladores aos compostos de acordo com a invenção foram avaliados pela medida da β -oxidação dos ácidos graxos em miócitos murinos pré-tratados durante 24 horas com os compostos de acordo com a invenção. Mais a indução da β -oxidação dos ácidos graxos é aumentada, mais os compostos de acordo com a invenção são estimuladores da degradação dos ácidos graxos nas células musculares.

10 **Figuras 6-1 e 6-2: Avaliação *in vitro* de propriedades ativadoras do transporte inverso do colesterol dos compostos de acordo com a invenção por medida da expressão do gene ABCA1 nos macrófagos.**

O efeito dos compostos de acordo com a invenção sobre o transporte inverso do colesterol foi avaliado pela medida da expressão do gene ABCA1 (ATP-binding cassette, sub-family A, member 1; transportador da membrana implicado em fluxo de colesterol) em macrófagos humanos. Mais a expressão de ABCA1 é aumentada, mais o composto de acordo com a invenção estimula o transporte inverso do colesterol.

20 - Figura 6-1: expressão de ABCA1 nos macrófagos humanos, após 24 horas de tratamento com o composto 2, a $1\mu\text{M}$;

- Figura 6-2: expressão de ABCA1 nos macrófagos humanos, após 24 horas de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, a $1\mu\text{M}$ e 300nM , respectivamente.

25 **Figuras 7-1 a 7-4: Avaliação *in vitro* de propriedades anti-inflamatórias dos compostos de acordo com a invenção por medida da secreção e da expressão de MCP1 e MMP9 pelos monócitos humanos tratados com os compostos de acordo com a invenção e estimulados com PMA**

Os efeitos anti-inflamatórios aos compostos de acordo com a invenção foram avaliados pela medida da secreção e da expressão de

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1) assim como pela medida da expressão da matrix metalloproteinase 9 (MMP9) pelos monócitos humanos tratados durante 24 horas com os compostos de acordo com a invenção e estimulados com PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, que provoca uma resposta inflamatória das células). Mais a quantidade de MCP1 secretada é diminuída, mais o composto de acordo com a invenção inibe a resposta inflamatória. Da mesma maneira, mais a expressão de genes MCP1 e MMP9 é inibida, mais o composto de acordo com a invenção é anti-inflamatório.

5
10 - Figura 7-1: secreção de MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) em monócitos humanos, tratados com os compostos 7 e 11 de acordo com a invenção a 1 μ M;

- Figura 7-2: expressão de MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein - 1) em monócitos humanos, tratados com os compostos 7 e 11 de acordo com a invenção a 1 μ M;

15 - Figura 7-3: expressão de MMP9 (matrix metalloproteinase 9) em monócitos humanos, tratados com os compostos 7 e 11 de acordo com a invenção a 1 μ M;

20 - Figura 7-4: expressão de MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein -1) em monócitos humanos, tratados com o composto 2 a 0,1 e 0,3 μ M.

Outras vantagens e aspectos da invenção aparecerão na leitura dos exemplos que seguem, que devem ser considerados como ilustrativos e não limitativos.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

25 Os estudos estatísticos realizados consistem em um teste T de Student e/ou uma Análise da Variante univariada em um fator (ANOVA), seguida de um teste de Tukey. Os resultados são comparados por relação ao grupo controle de acordo com o valor do parâmetro p:

*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001.

EXEMPLOS

Os reativos e catalisadores usuais são disponíveis comercialmente (Aldrich, Alfa Aesar, Acros, Fluka ou Lancaster de acordo com o caso).

5 Nesses exemplos, diferentes análises são realizadas para a identificação aos compostos.

Os pontos de fusão (F) são dados em graus Celsius.

A pureza dos produtos é verificada por Cromatografia sobre Camada fina (CCM) e/ou por HPLC (cromatografia líquida de alto
10 desempenho).

Os espectros de massa são realizados por ESI-MS (Electrospray Ionisation – Mass Spectroscopy), Q-TOF (Quadripol – Time of Flight) ou MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight).

15 Os espectros de ressonância magnética nuclear do Proton (RMN ¹H) foram registrados sobre um espectrômetro Bruker AC300P. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm (parte por milhão) e são registrados a 300 MHz em que um solvente deuterado é indicado para cada análise: DMSO-*d*₆, MeOD ou CDCl₃.

20 Para a interpretação dos espectros, são utilizadas as abreviações a seguir: s para singlete, sl para singlete amplo, d para secundário, dd para secundário desdobrado, ddd para secundário desdobrado desdobrado, t para terciário, td para terciário desdobrado, q para quadruplete, quint para quintuplete, sext para sextuplete m para multiplete ou maciço.

25 **Exemplo 1: Descrição dos protocolos gerais de síntese de acordo com a invenção**

Procedimento geral A:

O derivado bromado (0,5 a 75 g, 0,05 a 0,5 mol/mL), o carbonato de potássio (3 eq.) e a água (11 eq.) são solubilizados em N,N-dimetilformamida sob

atmosfera inerte. O acetato de paládio (0,1 eq.) é adicionado, depois a solução do ácido borônico N,N-dimetilformamida (1,5 eq., 0,25g/mL) é acrescentada gota a gota. O meio é deixado sob agitação, sob atmosfera inerte em temperatura ambiente.

5 Procedimento geral B:

A cetona (1 eq.) e o aldeído (1 eq.) são solubilizados em uma solução de etanol saturada do ácido clorídrico gasoso (0,2 g a 38 g, 0,2 a 0,5 mol/L). Após 16 horas de agitação em temperatura ambiente o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida.

10 Procedimento geral C:

A propenona é solubilizada em uma mistura 2:1 clorofórmio/metanol (0,2 a 14 g, 0,01 a 0,2 mol/L) depois, uma quantidade catalítica de paládio sobre carvão é acrescentada. O conjunto é colocado sob atmosfera de hidrogênio em pressão atmosférica.

15 Procedimento geral D:

O fenol ou o tiofenol é solubilizado em N,N-dimetilformamida (0,3 a 12 g, 0,06 a 0,2 mol/L), depois o derivado de halogênio (5 eq.) e o carbonato de potássio (5 eq.) são acrescentados. O meio reacional é mantido sob agitação forte a 70°C.

20 Procedimento geral E:

O éster de terciobutila é solubilizado em diclorometano (0,2 a 15 g, 0,1 a 1 mol/L) depois, o ácido trifluoroacético (10 a 17 eq.) é adicionado. A agitação é mantida em temperatura ambiente.

Procedimento geral F:

25 O éster é solubilizado em etanol (0,2 a 0,4 g, 0,1 a 0,2 mol/L) depois uma solução de soda 2N é adicionada.

Procedimento geral G:

A propanona é solubilizada no etanol (0,2 a 4 g, 0,1 a 0,5 mol/L). O boroidreto de sódio (3 eq.) é adicionado. O conjunto é mantido 3

horas sob agitação em temperatura ambiente. O solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida, o resíduo de evaporação é retomado por uma solução aquosa diluída do ácido clorídrico e extraído do diclorometano.

Procedimento geral H:

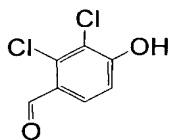
5 O álcool é solubilizado em N,N-dimetilformamida (0,2 a 3 g, 0,1 a 0,5 mol/L), a solução é resfriado a 0°C depois o hidreto de sódio é adicionado. Após 20 minutos de agitação, o halogeneto de alquila apropriado é adicionado. O meio é deixado 4 horas sob agitação em temperatura ambiente. Os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida.

10 Procedimento geral I:

A propanona é solubilizado na piridina (0,3 g, 0,1 mol/L). O cloridrato de O-alquilhidróxilamina (5 a 10 equivalentes) é adicionado. Após 18 h de refluxo, o meio é evaporado sob pressão reduzida, retomados por acetato de etila e lavado por uma solução do ácido clorídrico diluída. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Exemplo 2: Síntese das matérias primas intervindo na síntese dos compostos de acordo com a invenção:

2,3-dicloro-4-hidróxi benzaldeído



20 O carbonato de sódio (3,5 eq.), o hidróxido de cálcio (4,5 eq.) e o 2,3-diclorofenol (0,15 g/L) são acrescentados em água, a suspensão é aquecida a 70°C durante 4 horas. O clorofórmio (2 eq.) é adicionado gota a gota e o conjunto é deixado sob agitação a 70°C durante 16 horas.

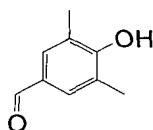
25 O meio reacional é resfriado a 0°C, acidulado (pH=2) por uma solução do ácido clorídrico concentrada. O conjunto é extraído por acetato de etila; as fases orgânicas são lavadas com a água, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é

purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica. O sólido obtido é recristalizado em isopropanol.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: gradiente 9/1 a 7/3. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 7,20 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,70 (d, 1H, J=8,8Hz); 10,13 (s, 1H).

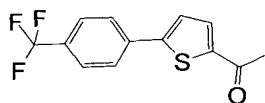
4-hidróxi-3,5-dimetilbenzaldeído



O 2,6-dimetilfenol (0,34 g/mL) e o hexametenotetramina (2 eq.) são solubilizados em uma mistura ácido acético/água: 2/1. O conjunto é aquecido a 100°C durante 4 horas. O meio reacional é resfriado em temperatura ambiente vertido sobre uma mistura água/gelo. O precipitado é secado.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,33 (s, 6H); 5,90 (s, 1H); 7,55 (s, 2H); 9,81 (s, 1H).

1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona



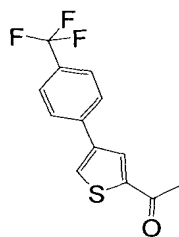
A 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir do ácido 5-acetil-2-tiofenoborônico e 4-bromobenzotrifluoreto de acordo com o procedimento geral A.

Após 2 horas de agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,60 (s, 3H); 7,40 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona



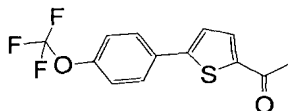
A 1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir da (4-bromotien-2-il)etanona e do ácido 4-trifluorometilfenilborônico de acordo com o procedimento geral A.

Após 18 horas de agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,63 (s, 3H); 7,70 (m, 4H); 7,82 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$); 7,97 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$).

10 1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)etanona

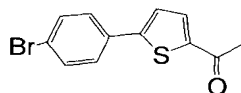


A 1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir do ácido 5-acetil-2-tiofenoborônico e de 1-bromo-4-(trifluorometóxi)benzeno de acordo com o procedimento geral A.

Após 1 hora de agitação, o meio reacional é diluído com água, filtrado sobre celite depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é recristalizado em ciclo-hexano.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 2,56 (s, 3H); 7,47 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,71 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,91 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,98 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$).

20 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona



A 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir do

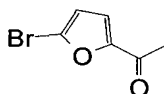
ácido 5-acetil-2-tiofenoborônico e de 1-bromo-4-iodobenzeno de acordo com o procedimento geral A.

Após 12 horas de agitação, o meio reacional é diluído com água, filtrado sobre celite depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,57 (s, 3H); 7,31 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,51 (d, 2H, $J=9,0\text{Hz}$); 7,55 (d, 2H, $J=9,0\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$).

5-bromo-2-acetilfurano

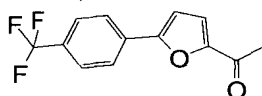


O 2-acetilfurano é solubilizado em N,N-dimetilformamida (5 g, 1,1 mol/L) e o N-bromo succinimida (1 eq.) é adicionado.

Após 5 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é vertido sobre a água gelada e o precipitado formado é secado.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,47 (s, 3H); 6,49 (d, 1H, $J=3,6\text{Hz}$); 7,12 (d, 1H, $J=3,6\text{Hz}$).

1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona



A 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona é preparada a partir do ácido 4-trifluorometilbenzenoborônico e de 5-bromo-2-acetilfurano de acordo com o procedimento geral A.

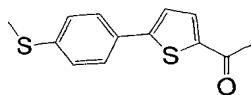
Após 18 horas de agitação, o meio reacional é diluído com água depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5 a 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,55 (s, 3H); 6,89 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$);

7,28 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,68 (d, 1H, J=8,1Hz); 7,89 (d, 1H, J=8,1Hz).

1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona



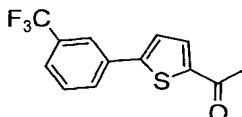
A 1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir do ácido 5-acetil-2-tiofenoborônico e 1-bromo-4-(metiltio)benzeno de acordo com o procedimento geral A.

Após 18 horas de agitação a 100°C, o meio reacional é diluído com água, filtrado sobre celite depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 2,54 (s, 3H); 7,34 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,63 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,75 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,94 (d, 1H, J=3,9Hz).

15 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona



A 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona é preparada a partir do ácido 2-acetil-5-bromotiofeno e do ácido 3-trifluorometilbenzenoborônico de acordo com o procedimento geral A.

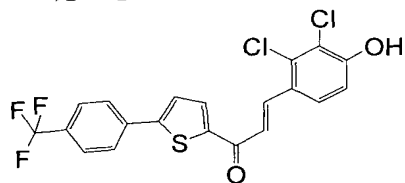
Após 4 horas de agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 2,59 (s, 3H); 7,39 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,53-7,65 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,83 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,90 (s, 1H).

25 Exemplo 3: Síntese dos compostos intermediários intervindo na síntese dos compostos de acordo com a invenção:

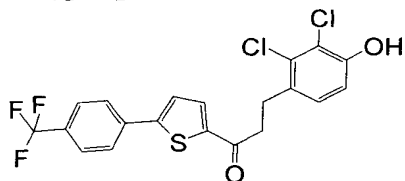
Composto intermediário 1: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é cristalizado no acetonitrila.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 6,02 (sl, 1H); 7,06 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,34 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,48 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,67-7,72 (m, 3H); 7,81 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,86 (d, 1H, J=3,8Hz); 8,22 (d, 1H, J=15,5Hz).

Composto intermediário 2: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



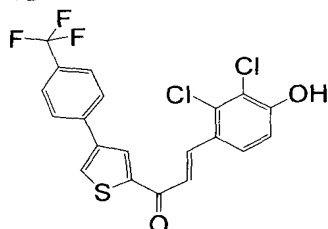
A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

Após 1 hora 30 de agitação a 42°C, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 7/3. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,14-3,27 (m, 4H); 5,64 (sl, 1H); 6,92 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,67-7,71 (m, 3H); 7,77 (d, 2H, J=8,2Hz).

Composto intermediário 3: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

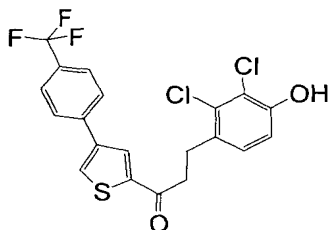


A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 7,08 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,82-8,10 (m, 7H); 8,58 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

Composto intermediário 4: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir de 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

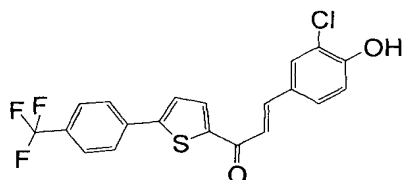
Após 6 horas em temperatura ambiente, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,15-3,21 (m, 2H); 3,25-3,30 (m,

2H); 5,60 (s, 1H); 6,91 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,17 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,67 (m, 4H); 7,81 (d, 1H, J=1,3 Hz); 7,95 (d, 1H, J=1,3Hz).

Composto intermediário 5: 3-(3-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

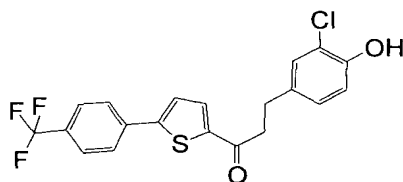


5 A 3-(3-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 3-cloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

10 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 6/4. sílica 40-63 μ m.
RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 7,03 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,62-7,67 (m, 2H); 7,77-7,84 (m, 3H); 7,9 (d, 1H, J=4,1Hz); 8,03 (m, 3H); 8,39 (d, 1H, J=4,1Hz).

Composto intermediário 6: 3-(3-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona

15



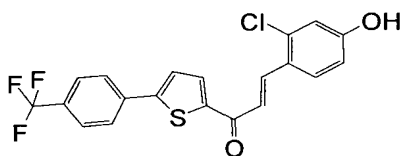
A 3-(3-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil) tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(3-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

20 Após 3 horas de agitação em temperatura ambiente, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: cloreto de metileno. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,01 (t, 2H, $J=7,7\text{Hz}$); 3,21 (t, 2H, $J=7,7\text{Hz}$); 5,58 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,07 (dd, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=8,2\text{Hz}$); 7,22 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$); 7,63-7,68 (m, 3H);
5 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Composto intermediário 7: 3-(2-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

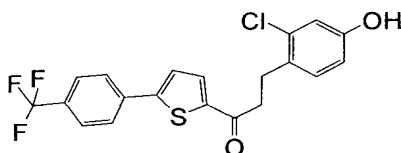


A 3-(2-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 2-cloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento
10 geral B. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 6/4. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 6,86 (dd, 1H, $J=2,3\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$);
15 6,94 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$); 7,78-7,84 (m, 3H); 7,90 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,97-8,05 (m, 3H); 8,12 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 8,37 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Composto intermediário 8: 3-(2-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(2-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2-cloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento
20 geral C.

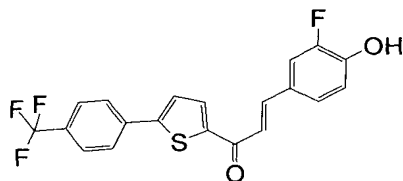
Após 3 horas de agitação em temperatura ambiente, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação

sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: cloreto de metileno. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,09-3,15 (m, 2H); 3,19-3,25 (m, 2H); 6,69 (dd, 1, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,2\text{Hz}$); 6,9 (d, 1H, $J=2,5\text{Hz}$); 7,16 (d, 1H); 7,38 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66-7,71 (m, 3H); 7,76 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$).

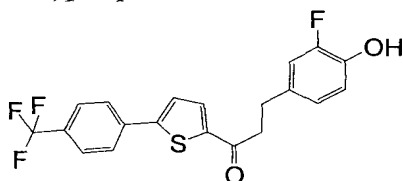
Composto intermediário 9: 3-(3-fluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



A 3-(3-fluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil) tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 3-fluoro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo é cristalizado no acetonitrila.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 5,51 (s, 1H); 7,08 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,33-7,48 (m, 3H); 7,71 (m, 1H); 7,77-7,82 (m, 3H); 7,86 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Composto intermediário 10: 3-(3-fluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(3-fluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(3-fluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

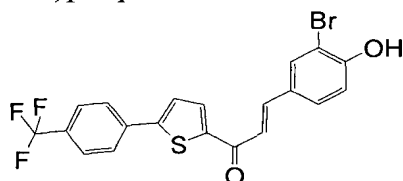
Após 2 horas 30 a 42°C , o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de

evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 7/3. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,02 (t, 2, $J=7,5\text{Hz}$); 3,21 (t, 2, $J=7,5\text{Hz}$); 5,01 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 6,97 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

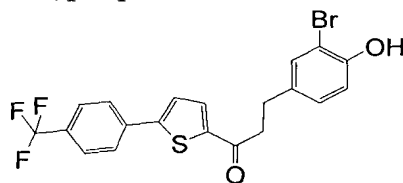
Composto intermediário 11: 3-(3-bromo-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



A 3-(3-bromo-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 3-bromo-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é cristalizado no etanol.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 7,01 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,71 (dd, 1H, $J=1,9\text{Hz}$, $J=8,6\text{Hz}$); 7,77-7,84 (m, 3H); 7,89 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 8,03 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 8,19 (d, 1H, $J=1,7\text{Hz}$); 8,40 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Composto intermediário 12: 3-(3-bromo-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(3-bromo-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(3-bromo-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

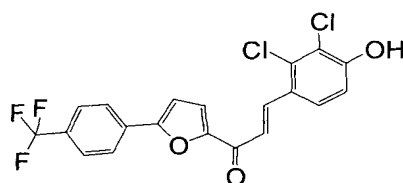
Após 4 horas de agitação em temperatura ambiente, o

catalisador é eliminado por filtração, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida, o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 85/15. sílica 40-63 μ m.

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,99-3,05 (m, 2H); 3,18-3,23 (m, 2H); 6,96 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,10-7,14 (m, 1H); 7,36-7,41 (m, 2H); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

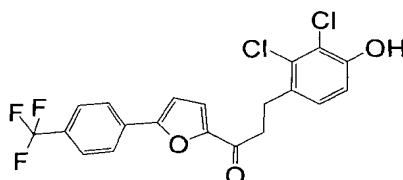
Composto intermediário 13: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona



- 10 A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é lavado pelo diclorometano.

- 15 RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 7,07 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,51 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,71 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 7,88 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,93 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 8,03 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 8,06 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$); 8,14 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$).

- 20 Composto intermediário 14: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propano-1-ona



- A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o

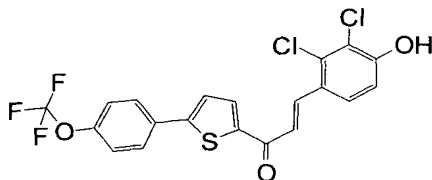
procedimento geral C.

Após 24 horas de agitação a 40°C sob 5 bars de pressão de hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,19 (m, 4H); 6,88 (d, 1H, J=4,1Hz); 6,90 (d, 1H, J=8,9Hz); 7,17 (d, 1H, J=8,9Hz); 7,29 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,88 (d, 2H, J=8,2Hz).

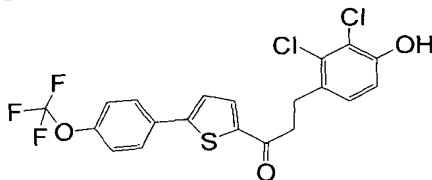
- 10 Composto intermediário 15: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



- A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil) tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é cristalizado no acetonitrila.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 7,07 (d, 1H, J=9,0Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,80-7,86 (m, 3H); 7,93-7,98 (m, 2H); 8,09 (d, 1H, J=9,0Hz); 8,36 (d, 1H, J=4,2Hz).

- 20 Composto intermediário 16: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propano-1-ona



- A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-dicloro-4-

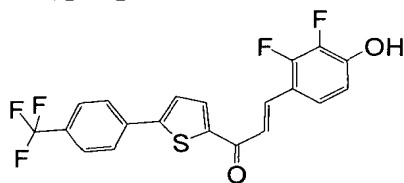
hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

Após 24 horas de agitação em temperatura ambiente sob 10 bars de pressão de hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,13-3,23 (m, 4H); 5,61 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,16 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,25-7,29 (m, 3H); 7,64-7,69 (m, 3H).

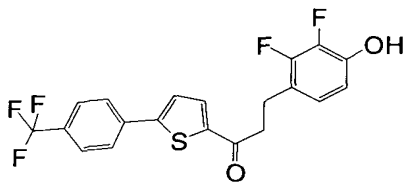
Composto intermediário 17: 3-(2,3-difluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



A 3-(2,3-difluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 2,3-difluoro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é cristalizado no acetonitrila.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 6,88 (t, 1H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,79 (m, 5H); 7,88 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 8,04 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$); 8,31 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$).

Composto intermediário 18: 3-(2,3-difluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(2,3-difluoro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-difluoro-4-

hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

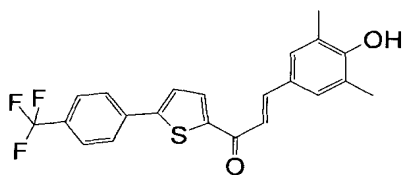
Após 1 hora de agitação a 45°C, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida.

5 O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 7/3. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 2,89 (t, 2H, J=7,3Hz); 3,27 (t, 2H, J=7,3Hz); 6,69 (t, 1H, J=8,5Hz); 6,93 (t, 1H, J=8,5Hz); 7,80 (m, 3H); 8,01 (m, 3H).

10 Composto intermediário 19: 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



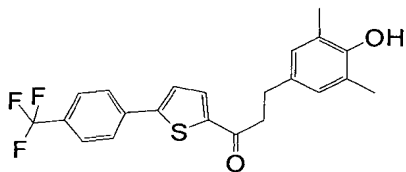
A 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)

fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 4-hidróxi-3,5-dimetilbenzaldeído

15 de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é lavado pelo diclorometano.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 2,22 (s, 6H); 7,52 (s, 2H); 7,62 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,71 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,83 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,90 (d, 1H, J=4,1Hz); 8,03 (d, 2H, J=8,3Hz); 8,36 (d, 1H, J=4,1Hz); 9,01 (s, 1H).

20 Composto intermediário 20: 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)

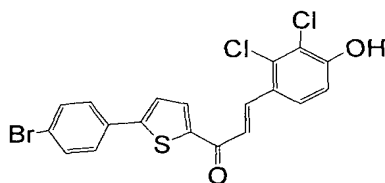
fenil)tien-2-il)-propano-1-ona é preparada a partir da 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo

com o procedimento geral C.

Após 24 horas de agitação em temperatura ambiente sob 5 bars de pressão de hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 2,11 (s, 6H); 2,71-2,87 (m, 2H); 3,18-3,27 (m, 2H); 6,80 (s, 2H); 7,75-8,12 (m, 6H).

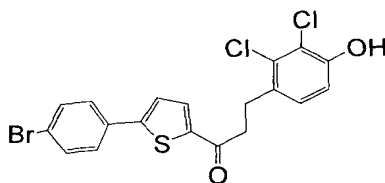
Composto intermediário 21: 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona



10 A 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é lavado pelo diclorometano.

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 7,08 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,77-7,82 (m, 4H); 7,99 (d, 1H, $J=15,5\text{Hz}$); 8,09 (d, 1H, $J=9,0\text{Hz}$); 8,35 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$); 11,42 (s, 1H).

Composto intermediário 22: 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)propano-1-ona



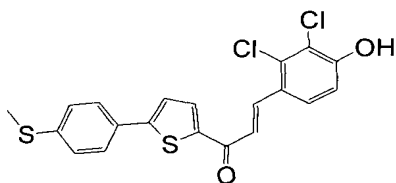
20 A 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)propano-1-ona é solubilizada no diclorometano (0,7 g, 1,5 mol/L). O trietilsilano (2,1 eq.) e o ácido trifluoroacético (8 eq.) são sucessivamente adicionados gota a gota. Após 16 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o

diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,15-3,20 (m, 4H); 6,90 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,16 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,29 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,50 (d, 2H, J=9,0Hz); 7,55 (d, 2H, J=9,0Hz); 7,65 (d, 1H, J=4,2Hz).

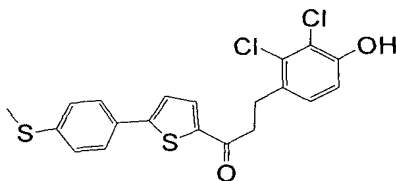
Composto intermediário 23: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 2,53 (s, 3H); 7,07 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,35 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,32-7,78 (m, 3H); 7,83 (d, 1H, J=15,3Hz); 7,99 (d, 1H, J=15,3Hz); 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz); 8,33 (d, 1H, J=3,9Hz).

Composto intermediário 24: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C em solução no tetraidrofurano.

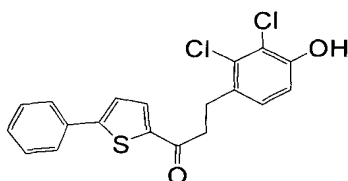
Após 24 horas de agitação a 50 °C sob 10 bars de pressão de

hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,52 (s, 3H); 3,11-3,24 (m, 4H); 5,61 (sl, 1H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,17 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,23-7,29 (m, 3H); 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,64 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Composto intermediário 25: 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)-propano-1-ona



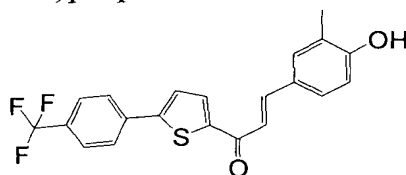
- 10 A 3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidróxifenil)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

- Após 24 horas de agitação a 40 °C sob 10 bars de pressão de hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 8/2. sílica 40-63 μ m.

- 15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,16-3,21 (m, 4H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,17 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,31 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,39-7,42 (m, 3H);
20 7,64-7,67 (m, 3H).

Composto intermediário 26: 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona

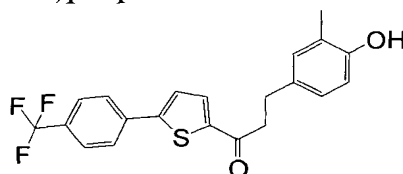


A 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil)tien-

2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 4-hidróxi-3-metilbenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é lavado pelo diclorometano.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 2,18 (s, 3H); 6,86 (d, 1H, J=8,3Hz); 7,55 (dd, 1H, J=2,4Hz, J=8,3Hz); 7,65 (d, 1H, J=15,6Hz); 7,71 (d, 1H, J=15,6Hz); 7,72 (d, 1H, J=2,4Hz); 7,84 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,91 (d, 1H, J=4,1Hz); 8,04 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,35 (d, 1H, J=4,1Hz); 10,10 (sl, 1H).

Composto intermediário 27: 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona



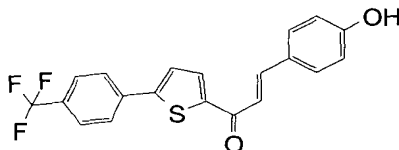
10 A 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

15 Após 40 horas de agitação a 40°C sob 5 bars de pressão de hidrogênio, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 8/2. sílica 40-63µm.

20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 2,24 (s, 3H); 2,96-3,01 (m, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,68 (s, 1H); 6,71 (d, 1H, J=8,1Hz); 6,96 (dd, 1H, J=2,3Hz, J=8,1Hz); 7,01 (d, 1H, J=2,3Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,66-7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz).

Composto intermediário 28: 3-(4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)prop-2-en-1-ona

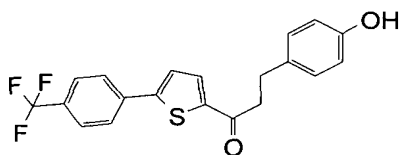


A 3-(4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

5 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 6/4. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 6,91 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,32 (d, 1H, $J=15,4\text{Hz}$); 7,46 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,59 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,79-7,88 (m, 4H).

Composto intermediário 29: 3-(4-hidróxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona



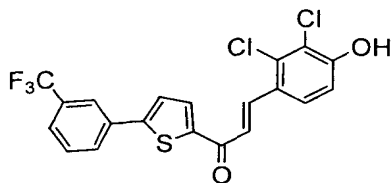
10 A 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

15 Após 1,5 horas de agitação em temperatura ambiente, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,01-3,06 (m, 2H); 3,19-3,24 (m, 2H); 4,72 (sl, 1H); 6,78 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,13 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,67-7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Composto intermediário 30: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona



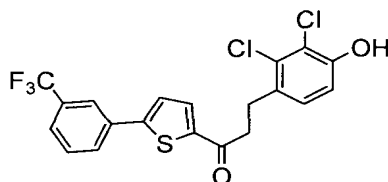
A 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)

fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona é preparada a partir de 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)etanona e de 2,3-dicloro-4-hidróxibenzaldeído de acordo com o procedimento geral B, a 50°C durante 30 horas. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

5 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 7/3. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 5,95 (s, 1H); 7,06 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,33 (d, 1H, J=15,5Hz); 7,46 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,55-7,70 (m, 3H); 7,85 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,88-7,93 (m, 2H); 8,21 (d, 1H, J=15,5Hz).

Composto intermediário 31: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona



A 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)

fenil)tien-2-il)propano-1-ona é preparada a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(3-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)prop-2-en-1-ona de acordo com o procedimento geral C.

15 Após 3 horas de agitação a 40°C, o catalisador é eliminado por filtração e os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

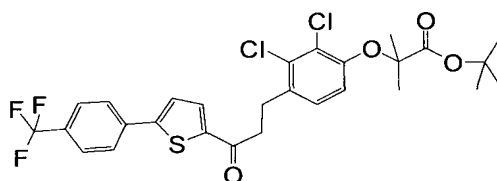
Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,15-3,25 (m, 4H); 5,57 (s, 1H); 6,92 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,17 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,56 (m, 1H); 20 7,63 (d, 1H, J=7,9Hz); 7,69 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,9Hz); 7,89 (s, 1H).

Exemplo 4: Síntese dos compostos de acordo com a invenção:

Composto 1: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila

25



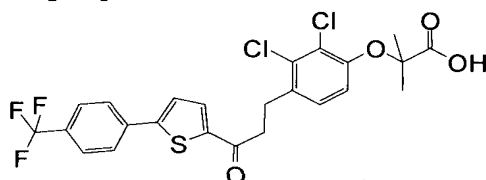
O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e bromo isobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5. sílica 40-63 μ m.

10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,61 (s, 6H); 3,16-3,26 (m, 4H); 6,81 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,11 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,77 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Composto 2: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



15 O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

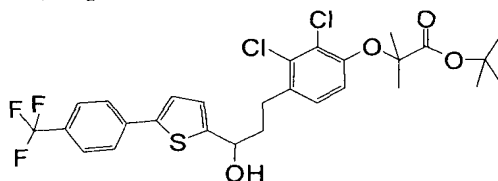
20 Após 16 horas em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é recristalizado em cloreto de metileno.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 3,19-3,28 (m, 4H); 6,96 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,21 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,67-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 531 / 533 ($\text{M}+1$).

5 F = 153-154°C.

Composto 3: 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)

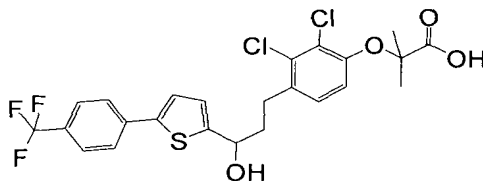
fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a

10 partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral G.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,60 (s, 6H); 2,15-2,22 (m, 2H); 2,79-3,01 (m, 2H); 4,95 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$); 6,83 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$);

15 7,01 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,05 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,28 (m, 1H); 7,63 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,69 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Composto 4: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

20 (trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G.

O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre

gel de sílica.

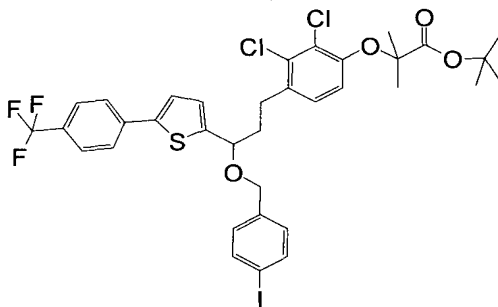
Eluição: diclorometano/metanol: 95/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,65 (s, 6H); 2,17-2,24 (m, 2H); 2,82-3,04 (m, 2H); 4,98 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$); 6,97 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,02 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,14 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,28 (m, 1H); 7,64 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,69 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 515 / 517 (M-OH); 550 (M+ NH_4) $^+$; 555 / 557 (M+Na) $^+$.

F = 54-56 $^\circ\text{C}$.

Composto 5: 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



O 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila através de 1,1 equivalentes de hidreto de sódio e de 1,1 equivalentes de brometo de 4-iodobenzila de acordo com o procedimento geral H.

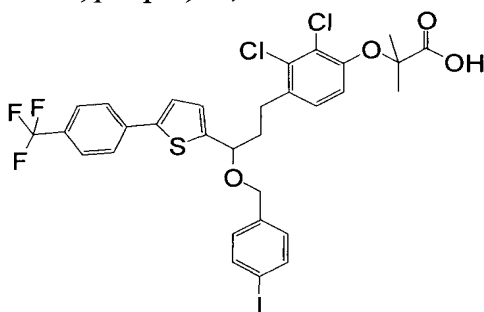
O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 2,05-2,31 (m, 2H); 2,71-2,97 (m, 2H); 4,33 (d, 1H, $J=11,7\text{Hz}$); 4,53-4,59 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,95 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,11 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$); 7,28 (m, 1H); 7,64 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,70 (m, 4H).

Composto 6: Ácido 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 16 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

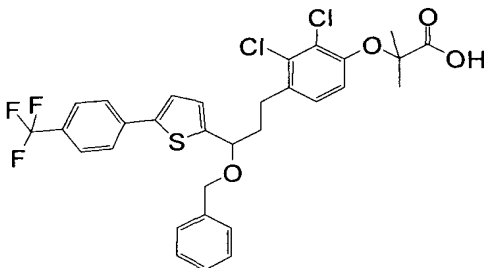
Eluição: cloreto de metileno/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,61 (s, 6H); 2,02-2,25 (m, 2H); 2,70-2,95 (m, 2H); 4,32 (d, 1H, $J=11,9\text{Hz}$); 4,52-4,58 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,87 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,98 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,09 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,27 (m, 1H); 7,61-7,72 (m, 6H).

Massa (ES^-): 747 / 748 / 749 (M-1).

Aspecto: óleo viscoso

Composto 7: Ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-di-clorofenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metil-propanóico através de 2,2 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,2 equivalentes de brometo de benzila de acordo com o procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após 16 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

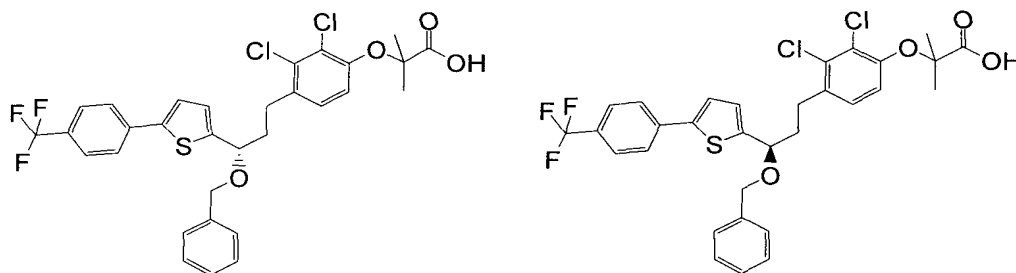
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 22/78 a 0/100.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 2,31-2,08 (m, 2H); 3,01-2,74 (m, 2H); 4,39 (d, 1H, $J=11,7\text{Hz}$); 4,57-4,66 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,01 (d, 1H, $J=3,5\text{Hz}$); 7,27-7,38 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,70 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 640 / 642 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 645 / 647 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

F = 46-48°C.

Compostos 7a e 7b:



Os dois enantiômeros do composto 7 são separados por HPLC semi-preparativo sobre coluna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5 μ m,

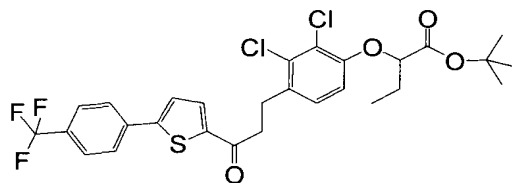
Chiral Technologies Europe) em temperatura ambiente. A eluição é realizada em modo isocrático com uma fase móvel n-heptano-etanol (95-5) adicionada e 0,1% do ácido trifluoroacético na vazão de 18 ml/min.

A pureza enantiomérica de cada um dos dois enantiômeros assim obtidos é controlada por HPLC analítica: coluna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; eluição isocrática com fase móvel n-heptano-etanol (92-8) adicionada e de 0.1% do ácido trifluoroacético; fluxo 1 ml/min; detecção UV a 298 nm.

Composto 7a: tR = 11,85 min, ee = 100%

10 Composto 7b: tR = 16,28 min, ee = 99,6%

Composto 8: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila



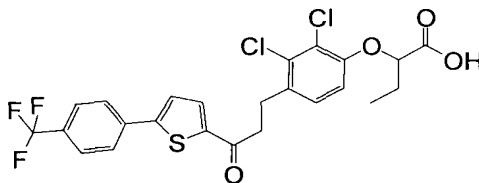
O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do 2-bromobutanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,11 (t, 3H, J=7,6Hz); 1,43 (s, 9H); 1,97-2,07 (m, 2H); 3,14-3,26 (m, 4H); 4,45 (t, 1H, J=5,8Hz); 6,66 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,13 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

Composto 9: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico é preparado a partir do

5 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

10 Após 4 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

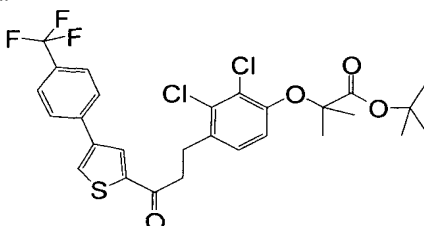
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 10/90.

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 1,01 (t, 3H, J=7,3Hz); 1,84-1,98 (m, 2H); 3,03 (t, 2H, J=7,5Hz); 3,31 (t, 2H, J=7,5Hz); 4,82 (t, 1H, J=6,4Hz); 6,92 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,32 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,79-7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,05 (d, 1H, J=4,2Hz); 13,15 (s, 1H).

Massa (ES⁺): 531 (M+1).

20 F = 169-171°C.

Composto 10: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



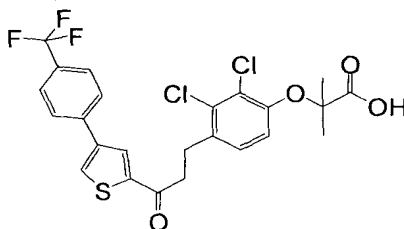
O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 18 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,45 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,16-3,21 (m, 2H); 3,25-3,30 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,09 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,68 (m, 4H); 7,8 (d, 1H, $J=1,5$); 7,95 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$).

15 Composto 11: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 4 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

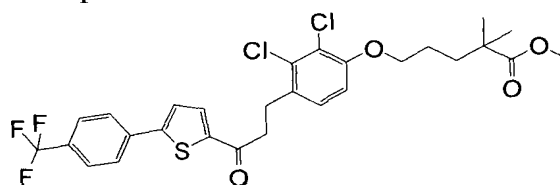
Eluição: cloreto de metileno/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 1,52 (s, 6H); 3,03 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$); 3,38 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$); 6,88 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,32 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,78 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 8,03 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 8,51 (s, 1H); 8,57 (s, 1H).

Massa (ES $^-$): 529 (M-1).

F=99-101 $^\circ\text{C}$.

Composto 12: 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanoato de metila



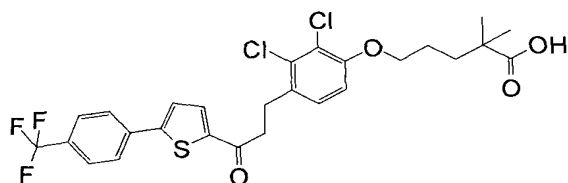
10 O 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanoato de metila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do 5-iodo-2,2-dimetilpentanoato de metila de acordo com o procedimento geral D.

15 Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

20 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,22 (s, 6H); 1,72-1,81 (m, 6H); 3,16-3,25 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 6,76 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,18 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

25 Composto 13: Ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanóico



O ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2,2-dimetilpentanóico é preparado a partir do 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanoato de metila de acordo com o procedimento geral F através de 10 equivalentes de uma solução de soda 2N.

Após 18 horas de agitação a 50°C, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomado por uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo cloreto de metileno. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtradas depois 10 concentradas sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

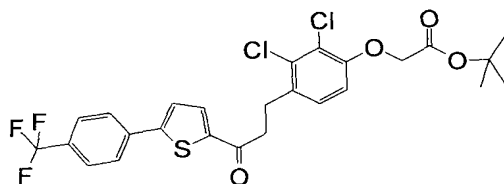
Eluição: cloreto de metileno/metanol: 95/5. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 1,10 (s, 6H); 1,58-1,70 (m, 4H); 3,03 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,31 (t, 2H, J=5,9Hz); 4,03 (t, 2H, J=5,6Hz); 7,08 (d, 15 1H, J=8,8Hz); 7,33 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,04 (d, 1H, J=4,1Hz); 12,12 (s, 1H).

Massa (ES⁻): 571 (M-1).

F=167-169°C.

Composto 14: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acetato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do

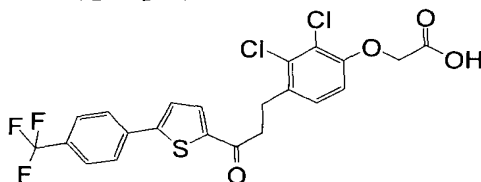
bromoacetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica combinadas é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,45 (s, 9H); 3,16-3,26 (m, 4H); 4,60 (s, 2H); 6,68 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,18 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Composto 15: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acético



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-

15 (trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

20 Após 4 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

25 Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 14/86 a 10/90.

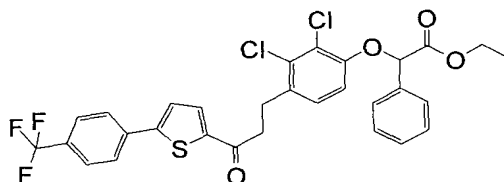
RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 3,04 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 3,31 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 4,83 (s, 2H); 7,01 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,33 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,79-

7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,06 (d, 1H, J=4,1Hz); 13,13 (s, 1H).

Massa (ES⁻): 501 (M-1).

F=217-219°C.

Composto 16: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-fenilacetato de etila



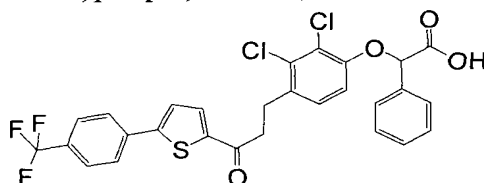
O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-fenilacetato de etila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do 2-bromofenilacetato de etila de acordo com o procedimento geral D.

10 Após 16 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

15 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,24 (t, 3H, J=7,6Hz); 3,17-3,22 (m, 4H); 4,15 (q, 2H, J=7,6Hz); 5,64 (s, 1H); 6,75 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,13 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,32-7,46 (m, 6H); 7,62-7,67 (m, 3H); 7,72-7,77 (m, 2H).

Composto 17: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-fenilacético



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-fenilacético é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-

il)propil)fenóxi)-2-fenilacetato de etila de acordo com o procedimento geral F através de 20 equivalentes de uma solução de soda 2N.

Após 16 horas a 40°C, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, coluna: 25*250 mm).

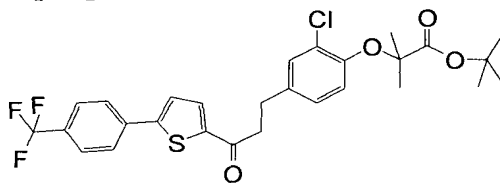
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 14/86 a 10/90.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ em ppm): 3,03 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,31 (t, 2H, J=7,6Hz); 6,02 (s, 1H); 7,07 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,35 (d, 1H, J=8,8Hz); 7,38-7,47 (m, 3H); 7,58 (d, 2H, J=6,5Hz); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, J=8,2Hz); 8,06 (d, 1H, J=4,1Hz); 13,35 (s, 1H).

15 Massa (ES⁻): 577 (M-1).

F=189-191°C.

Composto 18: 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



20 O 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

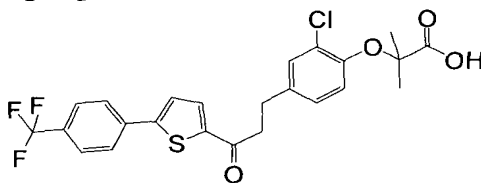
Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por

cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/diclorometano: 5/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,01 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$); 3,2 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$); 6,88 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,01 (dd, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$); 7,26 (m, 1H); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Composto 19: Ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-

10 (trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

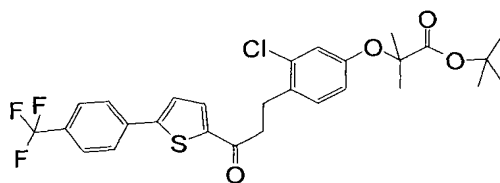
15 Após 1 hora em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é cristalizado em uma mistura cloreto de metileno/heptano: 5/5.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ em ppm): 1,49 (s, 6H); 2,87 (t, 2H, $J=7,7\text{Hz}$); 3,32 (t, 2H, $J=7,7\text{Hz}$); 6,84 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,15 (dd, 1H, $J=2,3\text{Hz}$, $J=8,3\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$); 7,79-7,82 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 8,05 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Massa (ES^-): 495 (M-1).

F=136-137°C.

25 Composto 20: 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



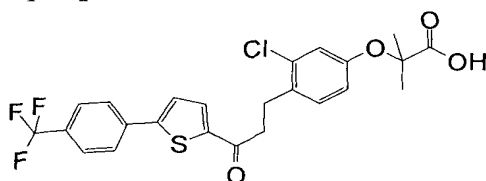
O 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

5 Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

10 Eluição: ciclo-hexano/diclorometano: 5/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,50 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 3,09-3,14 (m, 2H); 3,18-3,24 (m, 2H); 6,7 (dd, 1, $J=2,4\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$); 6,91 (d, 1H, $J=2,6\text{Hz}$); 7,15 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15 Composto 21: Ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-

20 il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 1 hora em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob

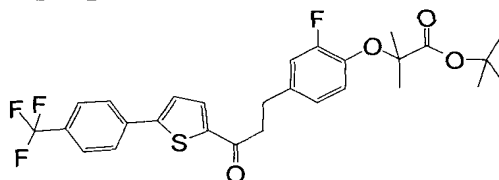
pressão reduzida. O resíduo de evaporação é cristalizado em uma mistura cloreto de metileno/heptano: 5/5.

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ em ppm): 1,49 (s, 6H); 2,97 (t, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 3,28 (t, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 6,76 (dd, 1, $J=2,6\text{Hz}$, $J=8,6\text{Hz}$); 6,88 (d, 1H, $J=2,6\text{Hz}$); 7,32 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,79-7,83 (m, 3H); 7,99 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 8,04 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Massa (ES^-): 495 (M-1).

F=104-106°C.

Composto 22: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



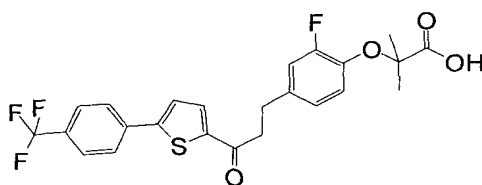
O 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é retomado com diclorometano. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: gradiente 97/3 a 9/1. sílica 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,54 (s, 6H); 3,02 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,36 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,67 (m, 3H); 7,76 (d, 2H $J=8,1\text{Hz}$).

Composto 23: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 4 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

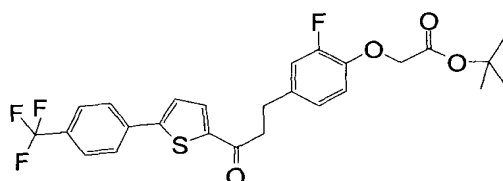
10 Eluição: cloreto de metileno/metanol: 95/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,57 (s, 6H); 3,07 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 6,99 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 481 ($\text{M}+1$); 498 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; 503 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

15 $F=150-151^\circ\text{C}$.

Composto 24: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acetato de terciobutila



O 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-acetato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoacetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

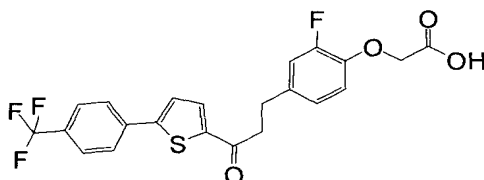
Após 18 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é retomado por

acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

5 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 3,01-3,06 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,79-6,98 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,75 (m, 2H).

Composto 25: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)acético



O ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético é preparado a partir do 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 18 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

20 Eluição: cloreto de metileno/metanol: gradiente 95/5 a 9/1. sílica 40-63 μ m.

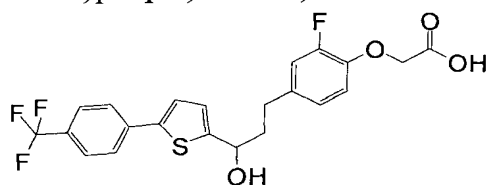
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 3,04 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 3,22 (t, 2H, $J=4,5\text{Hz}$); 4,72 (s, 2H); 6,89-7,06 (m, 3H); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 453 ($\text{M}+1$); 470 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; 475 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

25 F=170-171 $^\circ\text{C}$.

Composto 26: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

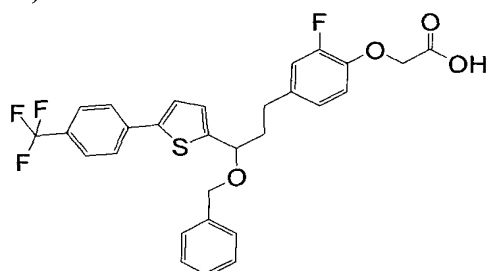
(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acético



O ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético é preparado a partir do ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acético de acordo com o procedimento geral G.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 2,11-2,22 (m, 2H); 2,67-2,76 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); 4,91 (m, 1H); 6,86-6,99 (m, 4H); 7,25 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,62 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Composto 27: Ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2-fluorofenóxi)acético



O ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluoro-fenóxi)acético é preparado a partir do ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi) acético através de 2,2 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,2 equivalentes de brometo de benzila de acordo com o procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após 16 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo cloreto de metileno. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo,

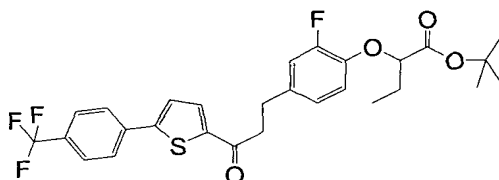
lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 22/78 a 10/90.

5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,99-2,11 (m, 1H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,58-2,80 (m, 2H); 4,35 (d, 1H, J=11,4Hz); 4,53 (m, 1H); 4,61 (d, 1H, J=11,4Hz); 4,71 (s, 2H); 6,82-6,93 (m, 3H); 6,97 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,27-7,39 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,71 (d, 2H, J=8,5Hz).

Massa (MALDI-TOF): 566 (M+Na)⁺.

10 Composto 28: 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanoato de terciobutila



O 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de 2-bromobutanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

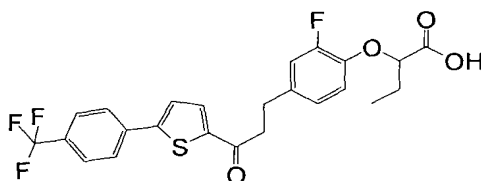
15 Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomados por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia
20 sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: gradiente 95/5 a 9/1. sílica 40-63 μ m.

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,09 (t, 3H, J=7,3Hz); 1,43 (s, 9H); 1,98 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, J=4,5Hz); 3,23 (t, 2H, J=4,5Hz); 4,42 (t, 1H, J=6,1Hz); 6,81-7,01 (m, 3H); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Composto 29: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-

il)-propil)fenóxi)butanóico



O ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico é preparado a partir do 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 6 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica. O óleo obtido é cristalizada no diclorometano.

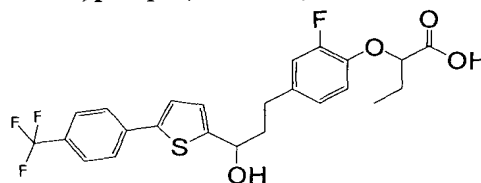
Eluição: cloreto de metileno/metanol: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,11 (t, 3H, J=7,3Hz); 2,03 (m, 2H); 3,01 (t, 2H, J=7,4Hz); 3,19 (t, 2H, J=7,4Hz); 4,58 (t, 1H, J=5,7Hz); 6,86-7,01 (m, 3H); 7,37 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,66 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=7,9Hz).

Massa (MALDI-TOF): 481 (M+1).

F=119-120°C.

Composto 30: Ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico



O ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico é preparado a partir do ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico de acordo com o procedimento geral G.

O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

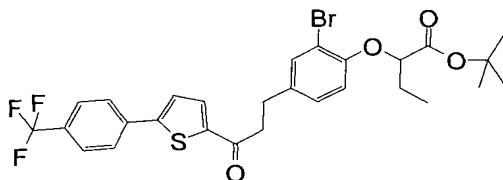
Eluição: cloreto de metileno/metanol: 95/5. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,12 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$); 1,98-2,25 (m, 4H); 2,69 (m, 2H); 4,59 (t, 1H, $J=6,6\text{Hz}$); 4,9 (t, 1H, $J=5,8\text{Hz}$); 6,83-6,96 (m, 4H); 7,23 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,61 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$); 7,66 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 483 (M+1).

Aspecto: óleo viscoso incolor.

Composto 31: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila



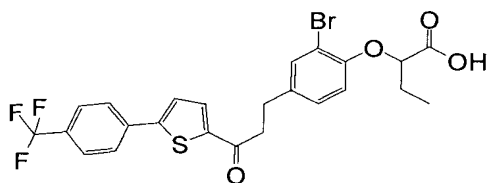
O 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do 2-bromobutanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,95-1,25 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,84-2,06 (m, 2H); 3,01 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$); 4,45 (t, 1H, $J=6,1\text{Hz}$); 6,69 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,09 (dd, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$); 7,37-7,39 (m, 1H); 7,45 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Composto 32: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico



O ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico é preparado a partir do 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-

il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral

5 E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 1 hora em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12µm
10 100A, coluna: 25*250 mm).

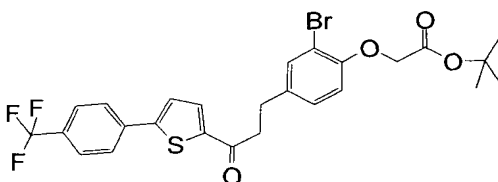
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,13 (t, 3H, J=7,3Hz); 2,11 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, J=7,4Hz); 3,21 (t, 2H, J=7,4Hz); 4,68 (t, 1H, J=5,6Hz); 6,78 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,14 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,48 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,67-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Massa (ES⁺): 541 / 543 (M+1).

F=126-128°C.

20 Composto 33: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila



O 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acetato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do

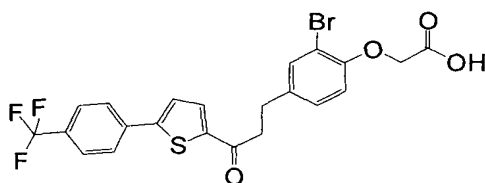
bromoacetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 12 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois
5 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 85/15. sílica 40-63 μ m.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,48 (s, 9H); 2,98-3,05 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, J=7,1Hz); 4,57 (s, 2H); 6,72 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,12 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,2Hz); 7,38 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,46 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,64-7,68 (m, 3H);
10 7,74 (d, 2H, J=8,2Hz).

Composto 34: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acético



O ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético é preparado a partir do 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.
15

Após 1 hora em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob
20 pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a
25 0/100.

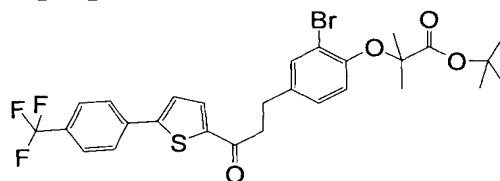
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,04 (t, 2H, J=7,6Hz); 3,22 (t, 2H,

J=7,6Hz); 4,7 (s, 2H); 6,82 (d, 1H, J=8,2Hz); 7,19 (dd, 1, J=2,1Hz, J=8,2Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,49 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Massa (ES⁺): 513 / 515 (M+1).

5 F=180-182°C.

Composto 35: 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



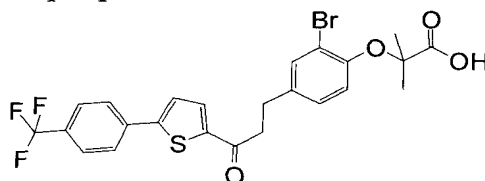
O 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 2 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 2,98-3,05 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, J=7,1Hz); 6,86 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,05 (dd, 1H, J=2,1Hz, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,44 (d, 1H, J=2,1Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Composto 36: Ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)ien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 17 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm).

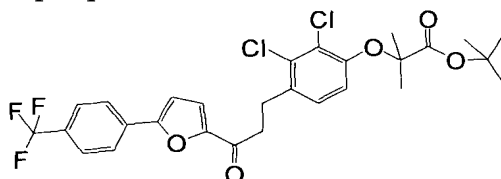
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 3,05 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 3,23 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 7,01 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,15 (dd, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=8,3\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$); 7,5 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 541 / 543 ($\text{M}+1$).

$F=102-104^\circ\text{C}$.

Composto 37: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir de 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

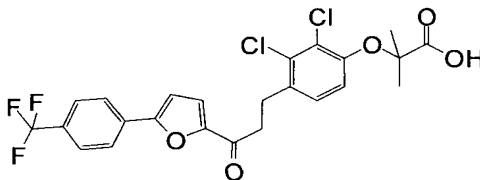
Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por

evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomados por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: gradiente 95/5 a 8/2. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,45 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,19 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,87 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,10 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,27 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,69 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,88 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

10 Composto 38: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 2 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

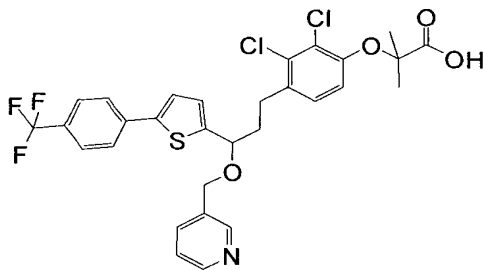
Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,63 (s, 6H); 3,19 (m, 4H); 6,86 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 6,92 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,13 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,29 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,65 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,84 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 11,07 (s, 1H).

25 Massa (ES^-): 513 / 515 (M-1).

F=85°C.

Composto 39: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 8 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,1 equivalentes de bromidrato de 3-(bromometil)piridina de acordo com o procedimento geral H.

Após 12 horas de agitação a 70 °C, o meio reacional é diluído com água, acidulado por uma solução do ácido clorídrico 1N e, extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida depois, tratada por uma solução de soda 2N, e extraída com diclorometano. Após acidificação por uma solução do ácido cítrico 1N, o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

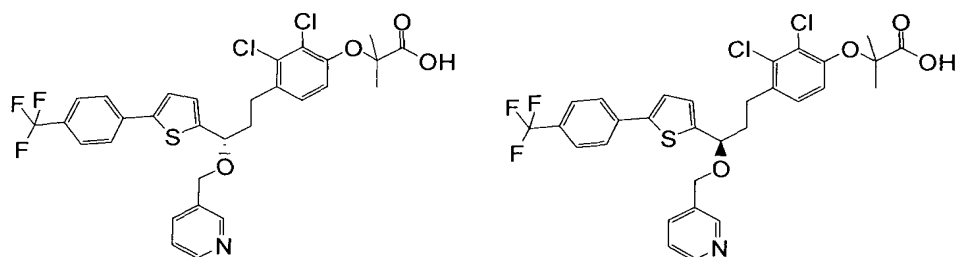
Eluição: diclorometano/metanol: 100/0 a 95/5. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,73 (s, 6H); 2,22-2,35 (m, 2H); 2,85-2,97 (m, 2H); 4,35 (d, 1H, J=12,5Hz); 4,55 (d, 1H, J=12,5Hz); 4,59-4,67 (m, 1H); 6,86 (d, 1H, J=7,6Hz); 6,96 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,27-7,36 (m, 1H); 7,61-7,64 (m, 3H); 7,68 (d, 2H, J=8,4Hz); 8,06 (sl, 1H); 8,52 (d, 2H, J=4,1Hz).

Massa (ES⁻): 622 / 624 / 623 (M-1).

F=75-77°C.

Compostos 39a e 39b:



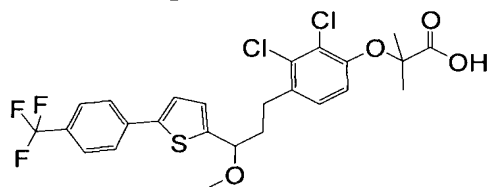
Os dois enantiômeros do composto 39 são separados por HPLC semi-preparativo sobre coluna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5µm, Chiral Technologies Europe) em temperatura ambiente. A eluição é realizada em modo isocrático com uma fase móvel n-heptano-etanol (87-13) na vazão de 12 ml/min.

A pureza enantiomérica de cada um dos dois enantiômeros assim obtidos é controlada por HPLC analítica: coluna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; eluição isocrática com fase móvel n-heptano-isopropanool (87-13); fluxo 1 ml/min; detecção UV a 205 nm.

Composto 39a: tR = 16,2 min, ee = 96%

Composto 39b: tR = 19,3 min, ee = 99,1%

Composto 40: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil) fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 2,2 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,2 equivalentes de iodometano de acordo com o procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.). O

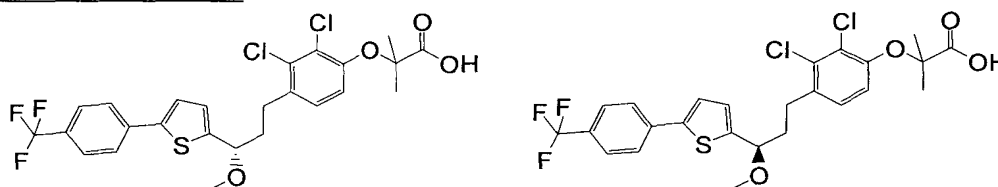
óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após 16 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,65 (s, 6H); 2,03-2,29 (m, 2H); 2,75-2,97 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 4,38 (dd, 1H, $J=5,7\text{Hz}$ $J=7,7\text{Hz}$); 6,95 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, $J=3,6\text{Hz}$); 7,07 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,27 (d, 1H, $J=3,6\text{Hz}$); 7,62 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,68 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 564 / 566 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 569 / 571 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 585 / 587 ($\text{M}+\text{K}^+$).

F=46-48°C.

Compostos 40a e 40b:



Os dois enantiômeros do composto 40 são separados por HPLC semi-preparativo sobre coluna quiral Chiralpak®AD-H (250*20mm, 5 μm , Chiral Technologies Europe) em temperatura ambiente. A eluição é realizada em modo isocrático com uma fase móvel n-heptano-etanol (93-7) adicionado e de 0,1% do ácido trifluoroacético na vazão de 16 a 18 ml/min.

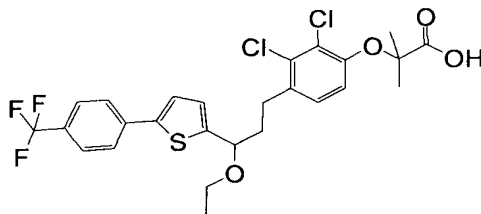
A pureza enantiomérica de cada um dos dois enantiômeros assim obtidos é controlada por HPLC analítica: coluna Chiralpak®AD-H (250*46mm, 5 μm , Daicel Chemical Industries, LTD) a 30°C; eluição isocrática com fase móvel n-heptano-etanol (93-7) adicionado e de 0.1% do ácido trifluoroacético; fluxo 1 ml/min; detecção UV a 292 nm.

Composto 40a: tR = 13,4 min, ee = 100%

Composto 40b: tR = 18,3 min, ee = 99,4%

Composto 41: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etóxi-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etóxi-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 8 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,1 equivalentes de iodoetano de acordo com o procedimento geral H.

Após 20 minutos de agitação a 70 °C, o meio reacional é levado a temperatura ambiente, tratado por uma solução de soda 2N, depois, acidulado por uma solução do ácido clorídrico 1N e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

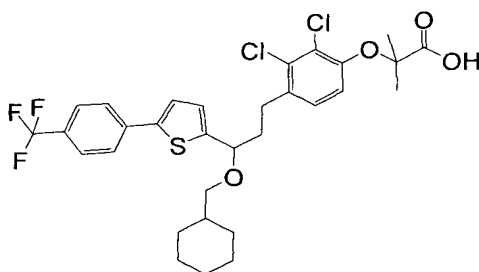
Eluição: diclorometano/metanol: 100/0 a 95/5. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,24 (t, 3H, J=7,0Hz); 1,64 (s, 6H); 2,03-2,28 (m, 2H); 2,78-2,99 (m, 2H); 3,37-3,47 (m, 1H); 3,53-3,63 (m, 1H); 4,48 (dd, 1H, J=5,5Hz, J=7,6Hz); 6,92-6,97 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,3Hz).

Massa (ES⁻): 559 / 561 (M-1).

Aspecto: óleo amarelo viscoso.

Composto 42: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclo-hexilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluoro-metil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclo-hexilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 8 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,5 equivalentes de bromometilciclo-hexano de acordo com o procedimento geral H.

Após 18 horas de agitação a 70 °C, o meio reacional é acidulado por uma solução do ácido clorídrico 1N e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

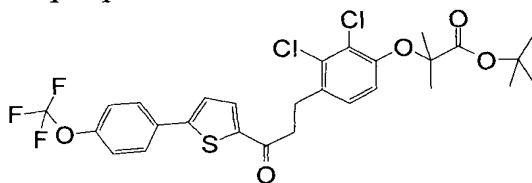
Eluição: diclorometano/metanol: 100/0 a 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,89-0,99 (m, 3H); 1,14-1,28 (m, 4H); 1,55-1,84 (m, 10H); 2,03-2,27 (m, 2H); 2,78-3,01 (m, 2H); 3,14 (dd, 1H, J=6,4Hz, J=9,0Hz); 3,22 (dd, 1H, J=6,7Hz, J=8,7Hz); 4,43 (dd, 1H, J=4,9Hz, J=7,8Hz); 6,94-6,97 (m, 2H); 7,11 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,25 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,27 (d, 1H, J=3,8Hz); 7,62 (d, 2H, J=8,3Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,3Hz).

Massa (ES⁻): 627 / 629 (M-1).

Aspecto: óleo amarelo viscoso.

Composto 43: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da

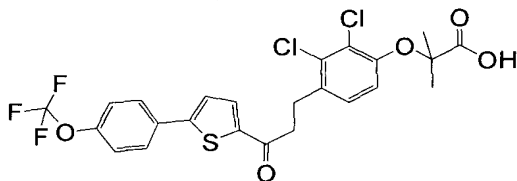
3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 6 horas de agitação, o meio é diluído por uma solução de cloreto de amônio saturada e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.

10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,44 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 3,14-3,24 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,09 (d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,25-7,29 (m, 3H); 7,64-7,68 (m, 3H).

Composto 44: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



15 O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

20 Após 48 horas de agitação em temperatura ambiente, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

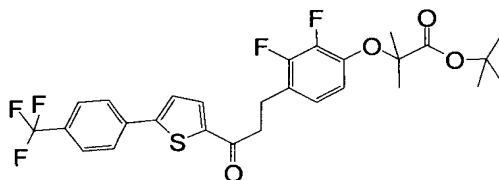
Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1 a 0/100. sílica 40-63 μ m.

25 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,63 (s, 6H); 3,17-3,26 (m, 4H); 6,93 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,18 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,17-7,29 (m, 3H); 7,64-7,68 (m, 3H).

Massa (ES^-): 545 / 547 (M-1).

F=135-136°C.

5 Composto 45: 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



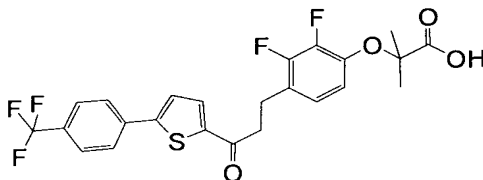
10 O 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e do bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

15 Após 4 horas de agitação, o meio é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido cítrico 1N depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 92/8. sílica 40-63µm.

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$, δ em ppm): 1,46 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 3,08 (t, 2H, $J=7,0Hz$); 3,22 (t, 2H, $J=7,0Hz$); 6,70 (m, 1H); 6,86 (m, 1H); 7,38 (d, 1H, $J=4,1Hz$); 7,67 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, $J=8,2Hz$).

20 Composto 46: Ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-

(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 15 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 18 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

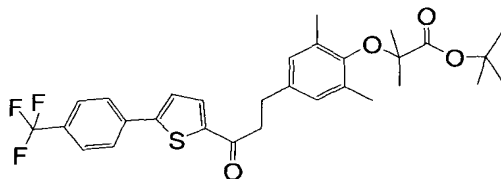
Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,59 (s, 6H); 3,11 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 3,25 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 6,80 (t, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 6,96 (t, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,39 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,68 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Massa (MALDI-TOF): 499 (M+1), 516 (M+ NH_4^+), 521 (M+ Na^+).

F=165-166 $^\circ\text{C}$.

Composto 47: 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila

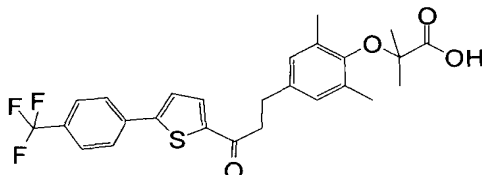


O 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(4-hidróxi-3,5-dimetilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona de acordo com o procedimento geral D, através de 15 equivalentes de bromoisobutirato de terciobutila e de 15 equivalentes de carbonato de potássio acrescentados por porções de 3 equivalentes durante a reação.

Após 4 dias de agitação a 100 $^\circ\text{C}$, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomados à o acetato de etila e lavado por uma solução de cloreto de amônio saturada. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica. Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5 a 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,41 (s, 9H); 1,51 (s, 6H); 2,20 (s, 6H); 2,92-2,97 (m, 2H); 3,15-3,21 (m, 2H); 6,83 (s, 2H); 7,37 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,67 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,75 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$).

- 5 Composto 48: Ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a

partir do -(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

- 10 Após 48 horas de agitação em temperatura ambiente, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

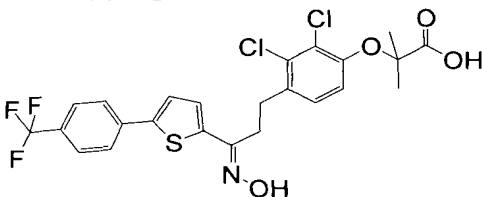
- 15 Eluição: diclorometano/metanol: 97/3 a 0/100. sílica 40-63 μm .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,51 (s, 6H); 2,22 (s, 6H); 2,96 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 3,19 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 6,88 (s, 2H); 7,37 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,65-7,67 (m, 3H); 7,74 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$).

Massa (ES^-): 489 (M-1).

- 20 F=157-158 $^\circ\text{C}$.

Composto 49: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidróxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidróxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metil propanóico e de cloridrato de hidroxilamina de acordo com o procedimento geral I.

5 Eluição: diclorometano/metanol: 98/2 a 95/5. sílica 40-63 μ m.

Conformação majoritária:

RMN ^1H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,39 (s, 6H); 2,92-2,97 (m, 4H); 6,7 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,99 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,03 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,28 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,57 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,69 (d, 2H, J=8,4Hz).

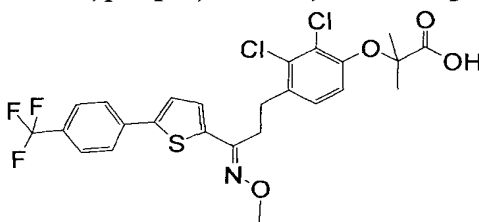
10 Conformação minoritária:

RMN ^1H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,47 (s, 6H); 2,82-3,01 (m, 4H); 6,81 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,03 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,43 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,48 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,60 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,78 (d, 2H, J=8,2Hz).

Massa (ES^-): 544 / 546 (M-1).

15 F=135-136 $^\circ\text{C}$.

Composto 50: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metóxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metóxiimino)-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a

20 partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metil propanóico e de cloridrato de O-metilhidroxilamina de acordo com o procedimento geral I.

Eluição: diclorometano/metanol: 98/2. sílica 40-63 μ m.

Conformação majoritária:

25 RMN ^1H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,58 (s, 6H); 2,91-3,17 (m, 4H); 3,96 (s, 3H); 6,91 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,11 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,12 (d, 1H, J=3,9Hz);

7,24 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,67 (d, 2H, J=8,4Hz).

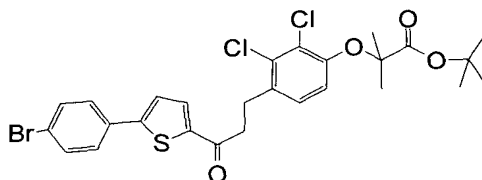
Conformação minoritária:

RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 2,95-3,15 (m, 4H); 4,07 (s, 3H); 6,94 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,36 (d, 1H, J=4,2Hz);
5 7,51 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,64 (d, 2H, J=8,2Hz); 7,76 (d, 2H, J=8,2Hz).

Massa (ES⁻): 558 / 560 (M-1).

F=68-69°C.

Composto 51: 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



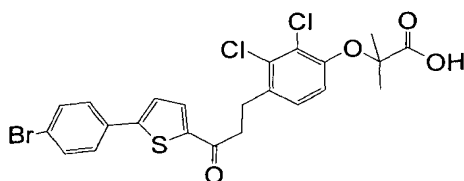
10 O 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 1-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)propano-1-ona de acordo com o procedimento geral D, através de 4 equivalentes de bromoisobutirato de terciobutila e de 5 equivalentes de carbonato de potássio.

15 Após 16 horas de agitação a 80°C, o meio é diluído por uma solução de cloreto de amônio saturada e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

20 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,44 (s, 9H); 1,58 (s, 6H); 3,12-3,25 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,08 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,28 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,49 (d, 2H, J=9,1Hz); 7,54 (d, 2H, J=9,1Hz); 7,64 (d, 1H, J=4,2Hz).

25 Composto 52: Ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-dicloro-fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 38 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

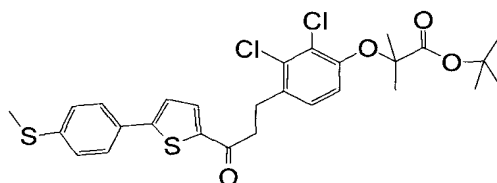
Eluição: diclorometano/metanol: 97/3 a 0/100. sílica 40-63µm.

10 RMN ¹H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,58 (s, 6H); 3,11-3,19 (m, 2H); 3,23-3,30 (m, 2H); 6,93 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,21 (d, 1H, J=8,7Hz); 7,49 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,66 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,81 (d, 1H, J=4,1Hz).

Massa (ES⁻): 539 / 541 / 542 / 543 (M-1).

15 F=155-157°C.

Composto 53: 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)propano-1-ona solubilizado em tetraidrofurano, de acordo com o procedimento geral D.

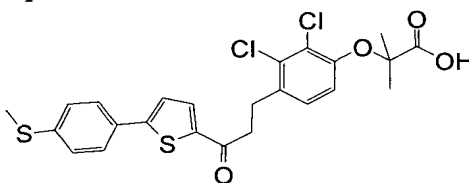
Após 20 horas de agitação a 70°C, o meio é diluído por uma solução de cloreto de amônio saturada e extraído por acetato de etila. A fase

orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,44 (s, 9H); 1,59 (s, 6H); 2,52 (s, 3H); 3,16-3,23 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,21 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,27-7,30 (m, 3H); 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,66 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Composto 54: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanóico



- 10 O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

- 15 Após 18 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

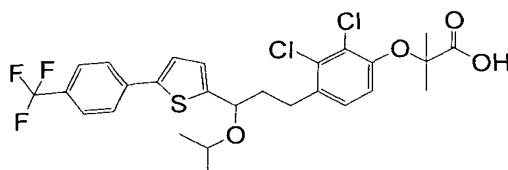
Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

- 20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,63 (s, 6H); 2,53 (s, 3H); 3,18-3,25 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,20 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,26-7,29 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,65 (d, 1H, $J=4,1\text{Hz}$).

Massa (ES^-): 507 / 508 (M-1).

F=171-172 $^\circ\text{C}$.

- 25 Composto 55: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 5 equivalentes de hidreto de sódio e de 4 equivalentes de 2-bromopropano de acordo com o procedimento geral H.

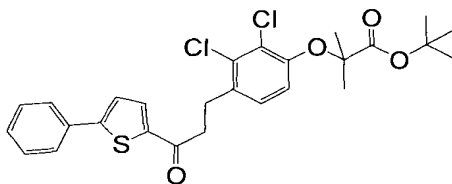
Após 12 horas de agitação a 70 °C, o meio reacional é diluído com água, acidulado por uma solução do ácido clorídrico 0,5N e, extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica. Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,24 (d, 6H, J=6,3Hz); 1,59 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,76-2,97 (m, 2H); 4,91-4,95 (m, 1H); 5,09 (sep, 1H, J=6,3); 6,78 (d, 1H, J=8,6Hz); 6,98 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,02 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,7Hz); 7,61 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,66 (d, 2H, J=8,6Hz).

Massa (ES⁺): 557 / 559 (M+1), 592 / 594 (NH₄)⁺, 597 / 599 (M+Na)⁺.

F=88-90°C.

Composto 56: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila

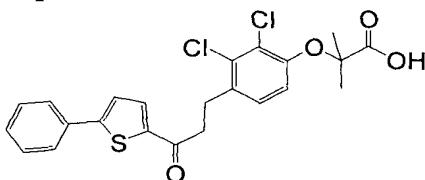


O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metil-propanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-(5-feniltien-2-il)propano-1-ona solubilizado em tetraidrofurano, de acordo com o procedimento geral D.

Após 12 horas de agitação a 80°C, o meio é diluído por uma solução de cloreto de amônio saturada e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é lavado pelo ciclo-hexano.

- 5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, d em ppm): 1,44 (s, 9H); 1,57 (s, 6H); 3,11-3,25 (m, 4H); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,09 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,31 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,34-7,44 (m, 3H); 7,63-7,66 (m, 3H).

Composto 57: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



- 10 O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metil-propanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 12 equivalentes do ácido trifluoroacético.

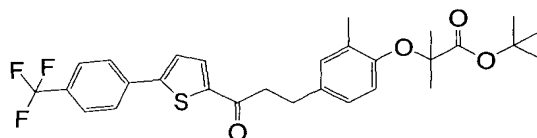
- 15 Após 12 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida.

- 20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,63 (s, 6H); 3,13-3,28 (m, 4H); 6,94 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,18 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,31 (d, 1H, J=4,2Hz); 7,35-7,46 (m, 3H); 7,61-7,67 (m, 3H).

Massa (ES⁻): 461 / 463 (M-1).

F=179-180°C.

Composto 58: 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi) propanoato de terciobutila



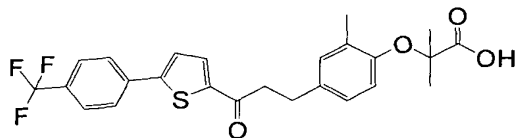
O 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propil)-fenóxi) propanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(4-hidróxi-3-metilfenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propano-1-ona solubilizado em tetraidrofurano, de acordo com o procedimento geral D.

5 Após 12 horas de agitação a 70°C, o meio é diluído por uma solução de cloreto de amônio saturada e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação purificado por cromatografia *flash* sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 8/2. sílica 40-63µm.

10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,45 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,93-2,98 (m, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,98-7,01 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,39 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,66-7,72 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,4Hz).

15 Composto 59: Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)propanóico



O ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)-propil)fenóxi)propanóico é preparado a partir do 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propil)fenóxi) propanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 20 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 25 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

25 Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63µm.

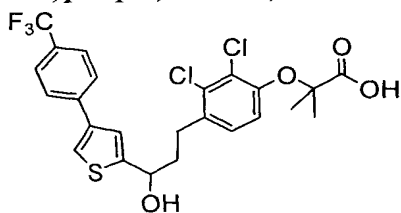
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,60 (s, 6H); 2,24 (s, 3H); 3,02 (t, 2H, J=8,2Hz); 3,21 (t, 2H, J=8,2Hz); 6,79 (d, 1H, J=8,4Hz); 6,98-7,01 (m,

1H); 7,08 (s, 1H); 7,39 (d, 1H, J=4,0Hz); 7,67-7,70 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,4Hz).

Massa (ES⁻): 475 (M-1).

F=130-131°C.

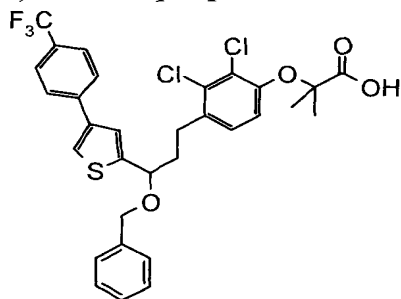
- 5 Composto 60: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a

- partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G. O
 10 resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.
 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 2,14-2,22 (m, 2H); 3,01-2,78 (m, 2H); 4,99 (t, 1H, J=6,5Hz); 6,92 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,07 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,29 (d, 1H, J=1,2Hz); 7,45 (d, 1H, J=1,2Hz); 7,61-7,67 (m, 4H).

- 15 Composto 61: Ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico



- O ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do
 ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 2,2 equivalentes de hidreto de
 20 sódio e de 2,2 equivalentes de brometo de benzila de acordo com o

procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após 16 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila 7/3 depois diclorometano/metanol: 9/1.

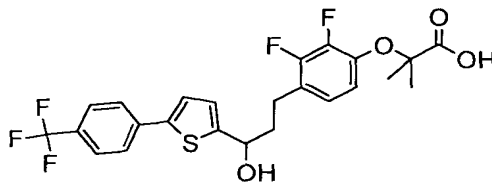
10 sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,62 (s, 6H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,21-2,29 (m, 1H); 2,75-2,85 (m, 1H); 3,01-2,92 (m, 1H); 4,40 (t, 1H, $J=11,7\text{Hz}$); 4,62-4,65 (m, 2H); 6,90 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,01 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,29-7,37 (m, 6H); 7,51 (d, 1H, $J=1,2\text{Hz}$); 7,67-7,70 (m, 4H).

15 Massa (ES^-): 621 / 623 (M-1).

F=58-59 $^\circ\text{C}$.

Composto 62: Ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico

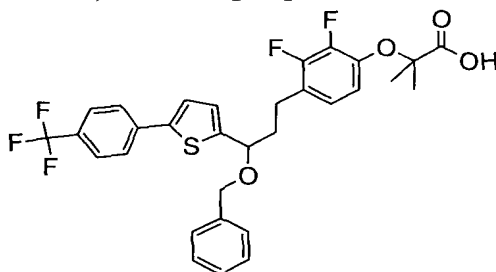


O ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,56 (s, 6H); 2,14-2,23 (m, 2H); 2,74-2,87 (m, 2H); 4,95 (t, 1H, $J=7,4\text{Hz}$); 6,79 (m, 2H); 6,99 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,25 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,62 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,64 (d, 2H,

J=8,6Hz).

Composto 63: Ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil) fenil)tien-
5 2-il)propil)-2,3-difluorofenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do
ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-
difluorofenóxi)-2-metilpropanóico através de 2,2 equivalentes de hidreto de
sódio e de 2,2 equivalentes de brometo de benzila de acordo com o
procedimento geral H.

10 O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre
gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.). O
óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após
16 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob
pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma
15 solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase
orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é
purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

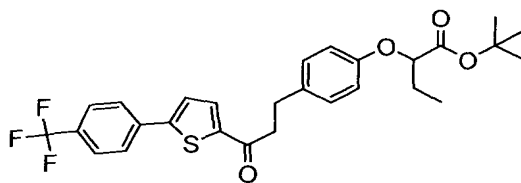
Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila 7/3 depois diclorometano/metanol: 9/1.
sílica 40-63 μ m.

20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,59 (s, 6H); 2,03-2,33 (m, 2H);
2,63-2,82 (m, 2H); 4,37 (d, 1H, J=11,7Hz); 4,58 (m, 2H); 6,77 (m, 2H); 6,98
(d, 1H, J=3,5Hz); 7,30 (m, 6H); 7,63 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,5Hz).
Massa (ES⁻): 589 (M-1).

Aspecto: óleo viscoso.

25 Composto 64: 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)

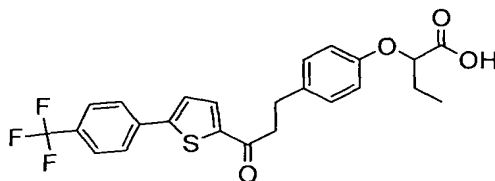
fenóxi)-butanoato de terciobutila



O 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)-fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de 2-bromobutanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomados por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

Composto 65: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico



O ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanóico é preparado a partir do 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 12 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, coluna: 25*250 mm).

Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

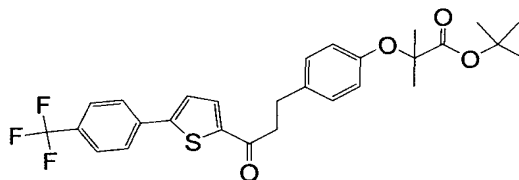
Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,10 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$); 1,98-2,08 (m, 2H); 3,03 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 3,18-3,24 (m, 2H); 4,61 (t, 1H, $J=6,0\text{Hz}$); 6,86 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,18 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Massa (ES^+): 461 (M+1).

F=116-117 $^\circ\text{C}$.

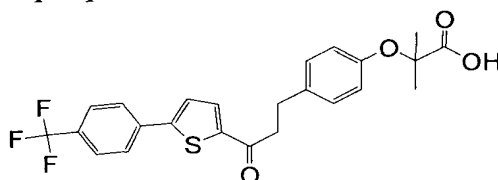
10 Composto 66: 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)propanoato de terciobutila



O 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-propanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de 2-bromoisobutirato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

Após 16 horas de agitação, o solvente é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomados por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

20 Composto 67: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)propanoato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 12 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, lichrospher (Merck) RP18 12µm 100A, coluna: 25*250 mm).

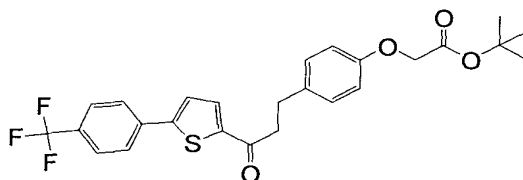
Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 30/70 a 0/100.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,57 (s, 6H); 3,06 (t, 2H, J=7,9Hz); 3,23 (t, 2H, J=6,7Hz); 6,89 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,18 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,38 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,75 (d, 2H, J=8,2Hz).

Massa (ES⁺): 463 (M+1).

F=154-155°C.

Composto 68: 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acetato de terciobutila



O 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-propanoato de terciobutila é preparado a partir da 3-(4-hidroxifenil)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de bromoacetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral D.

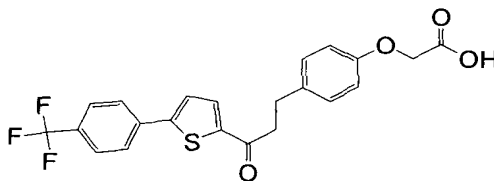
Após 18 horas de agitação, o meio é acidulado por uma solução do ácido cítrico e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato

de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 85/15.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,49 (s, 9H); 3,01-3,06 (m, 2H);
5 3,18-3,23 (m, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,17 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,39 (d, 1H, J=4,1Hz); 7,65-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,4Hz).

Composto 69: Ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético



O ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
10 il)propil)fenóxi) acético é preparado a partir do 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)acetato de terciobutila de acordo com o procedimento geral E através de 10 equivalentes do ácido trifluoroacético.

Após 12 horas de agitação em temperatura ambiente, o meio
15 reacional é lavado com água depois o diclorometano é eliminado por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

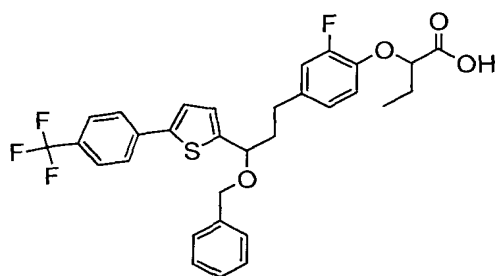
Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 3,03-3,08 (m, 2H); 3,19-3,24 (m,
20 2H); 4,66 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,22 (d, 2H, J=8,8Hz); 7,38 (d, 1H J=4,1Hz); 7,66-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, J=8,5Hz).

Massa (ES⁺): 435 (M+1).

F=182-183°C.

Composto 70: Ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
25 il)propil)-2-fluorofenóxi)butanóico



O ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluoro-fenóxi)butanóico é preparado a partir do ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)butanóico através de 2,1 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,1 equivalentes de brometo de benzila de acordo com o procedimento geral H.

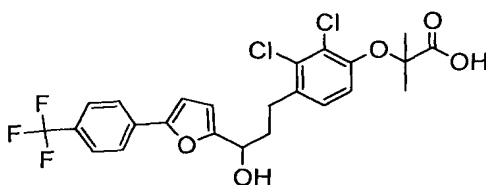
O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 95/5 a 8/2. sílica 40-63 μ m.). O óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (20 eq.). Após 18 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (HPLC preparativo, 15 lichrospher (Merck) RP18 12 μ m 100A, coluna: 25*250 mm). Eluição: gradiente água, metanol + 0,1% ácido trifluoroacético: 28/72 a 10/90.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,13 (t, 3H, J=7,3Hz); 2,01-2,11 (m, 3H); 2,23-2,34 (m, 1H); 2,58-2,98 (m, 2H); 4,32 (d, 1H, J=11,7Hz); 4,52 (dd, 1H, J=5,6Hz, J=7,6Hz); 4,59-4,63 (m, 2H); 6,79-6,92 (m, 3H); 6,97 (d, 1H, 20 J=3,5Hz); 7,26-7,27 (m, 1H); 7,29-7,39 (m, 5H); 7,62 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,70 (d, 2H, J=8,5Hz).

Massa (ES⁺): 573 (M+1).

Aspecto: óleo viscoso.

Composto 71: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico

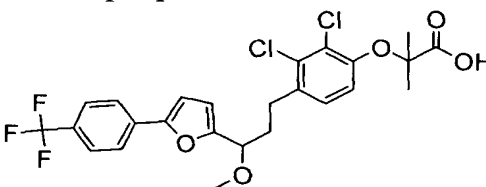


O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G. O

5 resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

Composto 72: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil) fenil) fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-

(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a

10 partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de 2,1 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,1 equivalentes de iodometano de acordo com o procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre
15 gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63 μ m.). O óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (5 eq.). Após 18 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase
20 orgânica é concentrada sob pressão reduzida.

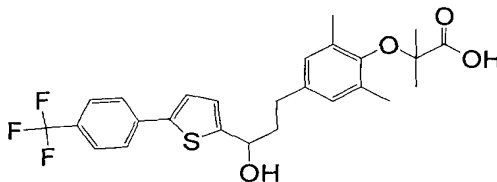
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,63 (s, 6H); 2,11-2,32 (m, 2H); 2,75-2,97 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 4,25 (dd, 1H, $J=5,8\text{Hz}$ $J=7,6\text{Hz}$); 6,42 (d, 1H, $J=3,4\text{Hz}$); 6,73 (d, 1H, $J=3,4\text{Hz}$); 6,93 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,05 (d, 1H,

$J=8,5\text{Hz}$); 7,62 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 7,75 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$).

Massa (ES⁻): 529 / 531 (M-1).

Aspecto: óleo viscoso.

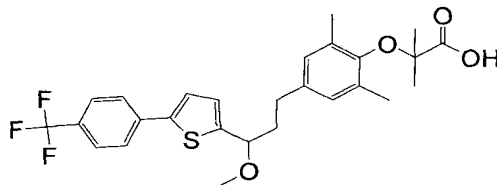
Composto 73: Ácido 2-(4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetil-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil) fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G. O resíduo de
10 evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,51 (s, 6H); 2,07-2,28 (m, 8H); 2,56-2,76 (m, 2H); 4,90-4,95 (m, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,97 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,25 (d, 1H, $J=3,7\text{Hz}$); 7,61 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,66 (d, 2H, $J=8,6\text{Hz}$).

Composto 74: Ácido 2-(4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do ácido 2-(4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico através de 2,1 equivalentes de hidreto de
20 sódio e de 2,1 equivalentes de iodometano de acordo com o procedimento geral H.

O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63μm.). O

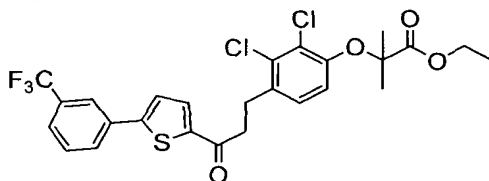
óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (5 eq.). Após 18 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida.

RMN ^1H (300MHz, MeOD, δ em ppm): 1,43 (s, 6H); 1,91-2,06 (m, 1H); 2,11-2,23 (m, 7H); 2,48-2,68 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 4,37 (t, 1H, $J=6,7\text{Hz}$); 6,81 (s, 2H); 7,01 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,41 (d, 1H, $J=3,8\text{Hz}$); 7,67 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,80 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

10 Massa (ES^+): 524 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 530 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 545 ($\text{M}+\text{K}^+$).

Aspecto: óleo viscoso.

Composto 75: 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila é preparado a partir da 3-(2,3-dicloro-4-hidróxi-fenil)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propano-1-ona e de bromo-isobutirato de etila de acordo com o procedimento geral D.

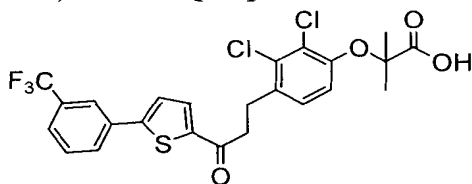
Após 16 horas de agitação, o meio é acidulado por uma solução do ácido cítrico e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 100/0 a 8/2.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,27 (t, 3H, $J=7,0\text{Hz}$); 1,61 (s, 6H); 3,18-3,24 (m, 4H); 4,25 (q, 2H, $J=7,0\text{Hz}$); 6,77 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,11 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 7,38 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$); 7,56 (m, 1H); 7,63 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$); 7,68

(d, 1H, J=3,9Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,88 (s, 1H).

Composto 76: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-

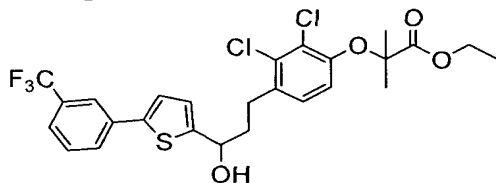
5 (trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila de acordo com o procedimento geral F através de 10 equivalentes de uma solução de soda 2N.

Após 16 horas em temperatura ambiente, o meio reacional é concentrado sob pressão reduzida, acidulado com a ajuda de uma solução diluída do ácido clorídrico depois extraído pelo diclorometano. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

15 Eluição: diclorometano/metanol: 9/1. sílica 40-63 μ m.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 1,64 (s, 6H); 3,18-3,28 (m, 4H); 6,95 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,19 (d, 1H, J=8,4Hz); 7,37 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,56 (m, 1H); 7,63 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,69 (d, 1H, J=3,9Hz); 7,82 (d, 1H, J=7,6Hz); 7,88 (s, 1H).

20 Composto 77: 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila



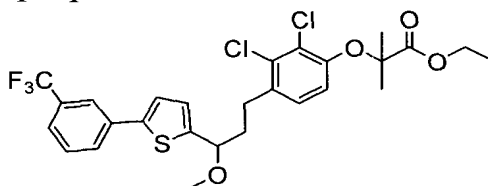
O 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)

tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de etila é preparado a partir do 2-

(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila de acordo com o procedimento geral G. O resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

5 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,28 (t, 3H, J=7,1Hz); 1,62 (s, 6H); 2,14-2,22 (m, 2H); 2,81-2,97 (m, 2H); 4,27 (q, 2H, J=7,1Hz); 4,95 (t, 1H, J=6,4Hz); 6,78 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,00 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,05 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,75 (d, 1H, J=7,1Hz); 7,82 (s, 1H).

10 Composto 78: 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila



O 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil) tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de etila é preparado a partir do 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila através de 1,1 equivalentes de hidreto de sódio e de 15 1,1 equivalentes de iodometano de acordo com o procedimento geral H.

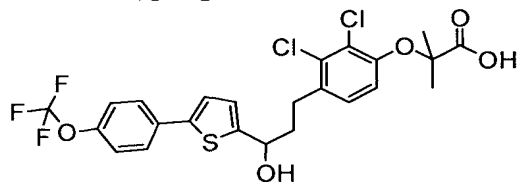
Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, o meio reacional é hidrolisado e extraído por acetato de etila. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre gel de sílica.

20 Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,28 (t, 3H, J=7,1Hz); 1,61 (s, 6H); 2,02-2,23 (m, 2H); 2,71-2,94 (m, 2H); 4,25 (q, 2H, J=7,1Hz); 3,32 (s, 3H); 4,32-4,36 (m, 1H); 6,73 (d, 1H, J=8,5Hz); 6,96 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,01 (d, 1H, J=8,5Hz); 7,24 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,48-7,50 (m, 2H); 7,74 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,81 (s, 1H).

Composto 79: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

(trifluorometóxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

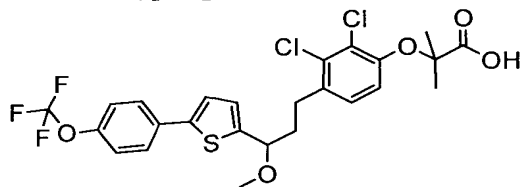
(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado

a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-

5 il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico de acordo com o procedimento geral G. O

resíduo de evaporação é utilizado como tal para a realização da etapa a seguir.

Composto 80: Ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico



O ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-

10 (trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico é preparado

a partir do ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-

(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico através de

2,1 equivalentes de hidreto de sódio e de 2,1 equivalentes de iodometano de

acordo com o procedimento geral H.

15 O resíduo de evaporação é purificado por cromatografia sobre

gel de sílica (Eluição: ciclo-hexano/acetato de etila: 9/1. sílica 40-63µm.). O

óleo isolado é solubilizado em etanol em presença de soda 2N (6 eq.). Após

18 horas sob agitação, os solventes são eliminados por evaporação sob

pressão reduzida. O resíduo de evaporação é acidulado com a ajuda de uma

20 solução diluída do ácido clorídrico depois extraído por acetato de etila. A fase

orgânica é concentrada sob pressão reduzida.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,60 (s, 6H); 1,98-2,29 (m, 2H); 2,72-2,97 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 4,35 (t, 1H, J=6,5Hz); 6,89-

6,97 (m, 2H); 7,01-7,08 (m, 1H); 7,16 (d, 1H, J=3,5Hz); 7,22 (d, 2H, J=8,6Hz); 7,59 (d, 2H, J=8,6Hz).

Massa (ES⁺): 563 / 565 (M+1).

Aspecto: óleo viscoso.

5 **Exemplo 5: Avaliação *in vitro* de propriedades ativadoras de PPAR dos compostos de acordo com a invenção - Método 1**

Princípio

A ativação de PPAR foi avaliada *in vitro sobre* uma linhagem de fibroblastos de rim de macaco (COS-7) pela medida da atividade transcripcional de quimeras constituídas pelo domínio de ligação onde o DNA do fator de transcrição Gal4 da levedura e pelo domínio de ligação ao ligando dos diferentes PPARs. Os compostos foram testados em doses compreendidas entre 10⁻⁵ e 100µM sobre as quimeras Gal4-PPARα, γ ou δ, e os EC50 correspondentes foram determinados.

15 **Protocolo**

Cultura das células

As células COS-7 provenientes do ATCC foram cultivadas em um meio DMEM suplementado com 10% (vol/vol) de soro de bezerro fetal, 100 U/ml de penicilina (Gibco, Paisley, UK) e 2 mM de L-Glutamina (Gibco, Paisley, UK). As células foram incubadas a 37°C em uma atmosfera úmida contendo 5% de CO₂.

Descrição dos plasmídeos utilizados em transfecção

Os plasmídeos Gal4(RE)_TkpGL3, pGal4-hPPARα, pGal4-hPPARγ, pGal4-hPPARδ e pGal4-φ foram descritos na literatura (Raspe E *et al.*, 1999). As construções pGal4-hPPARα, pGal4-hPPARγ e pGal4-hPPARδ foram obtidas por clonagem para o vetor pGal4-φ de fragmentos de DNA amplificados por PCR correspondendo aos domínios DEF de receptores nucleares PPARα, PPARγ e PPARδ humanos.

Transfecção

As células COS-7 em suspensão foram transfectadas com 150 ng de DNA por cavidades, com uma relação pGal4-PPAR / Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, em presença de 10% soro de bezerro fetal. As células foram em seguida semeadas em placas de 96 cavidades (4×10^4 células/cavidades) depois incubadas durante 24 horas a 37°C. A ativação com os compostos a testar é efetuada durante 24h a 37°C no meio sem soro. Depois da experiência, as células foram lisadas e a atividade luciférase foi determinada com a ajuda do Steady-Lite™ HTS (Perkin Elmer) de acordo com as recomendações do fornecedor.

10 Resultados

De maneira inesperada, os inventores evidenciaram um aumento significativo e dependente de dose da atividade luciférase nas células transfectadas com os plasmídeos pGal4-hPPAR e tratadas com os compostos de acordo com a invenção. Os dados experimentais são resumidos na tabela 1 abaixo, que indica os EC50 medidos para cada isoforma de PPAR, assim como a porcentagem de resposta máxima atingida por cada composto com relação à referência (Ácido fenofibríco para PPAR α , Rosiglitazona para PPAR γ e GW501516 para PPAR δ).

As atividades medidas diferem de acordo com o composto testado e observa-se também entre os compostos da invenção maior ou menor seletividade frente às isoformas de PPAR:

- certos compostos de acordo com a invenção são seletivos por relação à um sub-tipo de PPAR,
- outros compostos de acordo com a invenção são simultaneamente ativadores de dois ou três sub- tipos.

Tabela 1

Composto n°	hPPARalfa		hPPARgama		hPPARdelta	
	% max	EC ₅₀ μM	% max	EC ₅₀ μM	% max	EC ₅₀ μM
2	43	0,053	11	0,06	91	0,007
4	50	0,125	38	ND	107	0,034
9	54	0,006	41	0,28	84	0,019
11	39	0,288	55	1,17	105	0,003
13	20	0,977	58	0,49	1	ND
15	46	0,163	32	5,66	88	0,253
17	5	0,228	27	0,19	0	ND
19	47	0,001	27	0,18	85	0,015
21	50	0,017	63	0,08	97	0,008
23	48	0,000	49	0,40	95	0,016
27	47	1,314	30	2,82	77	0,589
29	56	0,002	65	1,27	88	0,037
32	52	0,008	67	0,21	75	0,036
34	61	0,060	37	ND	95	0,114
36	47	0,005	63	ND	85	0,009
44	54	0,016	46	0,10	109	0,027
46	58	0,011	30	ND	105	0,018
48	49	0,000	85	0,56	86	0,006
49	46	0,043	24	0,66	93	0,045
61	42	0,591	78	0,03	101	0,006
65	52	0,004	73	ND	79	0,109
69	61	0,033	15	3,53	90	0,292
70	47	0,227	56	0,97	67	0,216

Conclusão:

Esses resultados mostram que os compostos de acordo com a invenção ligam e ativam os receptores hPPAR α , hPPAR γ , e/ou hPPAR δ de maneira significativa. A atividades aos compostos de acordo com a invenção é variável em função da estrutura química do composto testado e de acordo com o sub- tipo de PPAR estudado.

Exemplo 6: Avaliação *in vitro* de propriedades ativadoras de PPAR de compostos de acordo com a invenção - Método 2

10 Neste exemplo, o Princípio, as células e os plasmídeos utilizados para o exemplo 5 foram retomados. Somente a realização da etapa de transfecção difere um pouco. Ela é detalhada abaixo.

As células COS-7 aderentes são transfectadas com 40 μ g de DNA por caixa de 225 cm², com uma relação de pGal4-PPAR /

Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, em presença de 10% de soro de bezerro fetal. As células são em seguida destacadas e semeadas em ausência de soro em placas de 384 cavidades (2×10^4 células/cavidades) e incubadas durante 4 horas a 37°C. Os compostos são em seguida diluídos em uma placa 96 cavidades e transferidos na placa 384 cavidades. Ativação com os compostos a testar é efetuada durante 24h suplementares a 37°C em presença de 1% de soro sintético Ultrosor™ (Biosepra) desprovido de lipídios. Estas 2 últimas etapas são automatizadas com a ajuda de um posto Genesis Freedom 200™ (Tecan). Depois da experiência, as células são lisadas e a atividade luciférase é determinada com a ajuda do Steady-Lite™ HTS (Perkin Elmer) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Resultados

De maneira inesperada, os inventores evidenciaram um aumento significativo e dependente de dose da atividade luciférase em células transfectadas com os plasmídeos pGal4-hPPAR e tratadas com os compostos de acordo com a invenção. Os dados experimentais são resumidos para a tabela 2 abaixo que indica os EC50 medidos para cada isoforma de PPAR, assim como a porcentagem de resposta máxima atingida por cada composto com relação à referência (Ácido fenofibríco PPAR α , Rosiglitazona para PPAR γ e GW501516 para PPAR δ).

As atividades medidas diferiram de acordo com o composto testado e observa-se também entre os compostos da invenção maior ou menor seletividade frente as isoformas PPAR:

- certos compostos de acordo com a invenção são seletivos por relação à um sub- tipo de PPAR,
- outros compostos de acordo com a invenção são simultaneamente ativadores de dois ou três sub- tipos.

Tabela 2

Composto n°	hPPARalfa		hPPARgama		hPPARdelta	
	% max	EC ₅₀ µM	% max	EC ₅₀ µM	% max	EC ₅₀ µM
6	41	7,86	55	4,11	92	0,53
7	20	5,46	40	1,70	92	0,03
25	55	1,68	27	36,47	75	7,45
30	51	0,05	45	3,93	80	1,53
38	44	0,20	37	1,84	89	0,014
38	40	0,32	39	0,81	94	0,009
39	36	1,01	52	0,55	90	0,006
40	35	0,59	32	0,99	78,29	0,005
41	49	0,61	36	1,49	76	0,01
42	28	2,00	47	0,89	82,12	0,26
50	38	0,26	32	0,27	78	0,05
52	53	0,21	57	1,02	104	0,05
54	43	0,15	62	0,86	107	0,07
55	25	2,80	2	ND	34	4,71
57	44	1,00	39	1,52	88	0,35
59	47	0,00	57	0,23	107	0,03
63	46	4,21	44	7,91	97	0,18
67	45	0,01	37	4,82	75	0,36
72	59	0,27	70	0,16	97	ND

Conclusão:

Esses resultados mostram que os compostos de acordo com a invenção ligam e ativam os receptores hPPAR α , hPPAR γ , e/ou hPPAR δ de maneira significativa. A atividade dos compostos de acordo com a invenção é variável em função da estrutura química do composto testado e de acordo com o sub-tipo de PPAR estudado.

Exemplo 7: Avaliação *in vitro* de propriedades ativadoras de PPAR δ dos compostos de acordo com a invenção por medida da expressão de genes

alvos de PPAR δ em miócitos murinos

Princípio

Os efeitos estimuladores do metabolismo lipídico, glicídico e do gasto energético dos compostos de acordo com a invenção foram avaliados pela medida da expressão da Piruvate Dehidrogenase Quinase 4 (PDK4), da CRNAitine Palmotoyl Transferase 1b (CPT1b), de Uncoupling Protein 2 (UCP2) e Uncoupling Protein 3 (UCP3) pelos miócitos murinos tratados durante 24 horas com os compostos de acordo com a invenção. Foi

estabelecido que a regulação da expressão destes genes é diretamente controlada por PPAR δ neste tipo celular. Mais a expressão de genes é aumentada, mais o composto de acordo com a invenção é estimulador do metabolismo nas células musculares.

5 **Protocolo**

Diferenciação das células C2C12 em miócitos

As células provenientes da linhagem celular murino C2C12 (proveniente de ECACC) são cultivadas no meio DMEM (Gibco; 41965-039) adicionado de 1% de L-Glutamina (Gibco; 25030), de 1% de penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) e 10% de soro de bezerro fetal descomplementado (SVF. Gibco; 10270-106).

As células são semeadas sobre placas de 24 cavidades com densidade de $50 \cdot 10^3$ células/cavidades. Em confluência, o meio é substituído por um meio de diferenciação (meio de cultura de base adicionado de 2% de soro de cavalo (Gibco; 26050-088)) depois incubadas a 37°C e 5% de CO₂ durante 4 dias a fim de diferenciar as mesmas em miócitos.

Tratamento

Após 5 dias de diferenciação, as células são colocadas em um meio de deprivação (meio de cultura de base sem soro) durante 6 horas. As células são em seguida tratadas com os compostos de acordo com a invenção para o meio de cultura de deprivação. Os compostos 2, 4, 7, 11, 39, 40, 46, 49 e 72 foram testados com efeito dose, correspondendo a 1x, 10x e 100x de seu EC50 PPAR δ . Os compostos de acordo com a invenção foram dissolvidos no sulfóxido de dimetila (DMSO, Sigma; D5879). As células foram tratadas durante 24h a 37°C, 5% CO₂. O efeito dos compostos de acordo com a invenção foi comparado ao efeito do DMSO sozinho.

Extração de RNA, transcrição inversa e PCR quantitativo.

Após tratamento, o RNA total é extraído das células utilizando o kit NucleoSpin[®] 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, França) de acordo com

as instruções do fabricante.

1 μg de RNA total (quantificado por leitura do espectrofotômetro UV) foi em seguida retro-transcrito em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30 μl contendo tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1μl de MMLV-RT (Invitrogen).

As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizadas utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5μl de reações de retro-transcrição diluídas com uma temperatura de hidridização de 60°C. Os pares de iniciadores específicos de genes PDK4, CPT1b, UCP2 e UCP3 estudados foram usados:

- 15 • mPDK4: iniciador sentido: 5'-
TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) e iniciador anti-
sentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)
- mCPT1b: iniciador sentido: 5'-
GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID n°7) e iniciador anti-
20 sentido: 5'-AGTGCTTGGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID n°8)
- mUCP2: iniciador sentido: 5'-
GTCGGAGATAACCAGAGCACTGTCG-3' (SEQ ID n°13) e iniciador anti-
sentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID n°14)
- mUCP3: iniciador sentido: 5'-
25 GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID n°15) e iniciador anti-sentido:
5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID n°16)

A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é

realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de diferentes reações de retro-transcrição. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

5 Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados por relação ao nível de expressão do gene de referência 36B4 (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) e iniciador anti-sentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)). O
10 fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado. Mais este fator é elevado, mais os compostos de acordo com a invenção têm um caráter ativador da expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada
15 grupo experimental.

Resultados

Os inventores também evidenciaram, sobre miócitos murinos *in vitro*, que os compostos 2, 4, 7, 11, 39, 40, 46, 48, 63 e 72 possuem efeitos estimuladores da expressão de genes implicadas no metabolismo glicídico,
20 lipídico e na termo-regulação. Os resultados obtidos são apresentados para a tabela 3 abaixo. Esses resultados mostram que os compostos de acordo com a invenção, desde 1x o EC50 PPAR δ , induzem um aumento significativo e dependente da dose da expressão de PDK4, CPT1b, UCP2 e UCP3 nos miócitos.

Tabela 3

Co mp.	Dose	(µM)	PDK4			CPT1b			UCP2			UCP3		
			Indução	SD	Teste-t	Indução	SD	Teste-t	Indução	SD	Teste-t	Indução	SD	Teste-t
2	1x EC50	0,006	1,62	0,24	***	1,81	0,40	*	3,46	0,34	***	4,29	0,43	***
	10x EC50	0,06	2,11	0,02	***	1,66	0,91		3,98	0,47	***	4,62	1,31	***
	100x EC50	0,6	2,39	0,41	***	2,97	0,62	***	4,67	1,34	***	6,95	1,82	***
4	1x EC50	0,02	2,19	0,08	***	1,78	0,34	***	2,79	0,27	***	2,45	0,25	**
	10x EC50	0,2	2,35	0,13	***	1,93	0,27	***	2,41	0,13	***	2,34	0,36	**
	100x EC50	2	2,13	0,11	***	1,98	0,38	***	2,92	0,22	***	2,37	0,36	**
7	1x EC50	0,01	3,45	0,41	***	1,71	0,34	**	3,41	1,16	***	4,30	0,32	***
	10x EC50	0,1	5,30	0,56	***	2,14	0,41	***	3,95	0,88	***	5,09	1,32	***
	100x EC50	1	5,14	0,57	***	2,50	0,62	***	2,14	0,27	***	5,24	1,45	***
11	1x EC50	0,003	1,32	0,04		0,96	0,25		2,15	0,49	***	1,45	0,53	
	10x EC50	0,03	2,85	0,42	***	1,42	0,29		1,68	1,16		2,56	0,81	***
	100x EC50	0,3	4,58	0,47	***	1,51	0,08	*	3,85	1,06	***	4,96	1,02	***
39	1x EC50	0,007	3,66	0,27	***	2,46	0,85	***	4,38	0,75	***	3,39	0,82	***
	10x EC50	0,07	6,22	0,63	***	2,16	0,39	**	4,56	2,07	***	3,85	0,87	***
	100x EC50	0,7	5,17	0,50	***	3,81	0,21	***	5,63	1,28	***	5,24	0,63	***
40	1x EC50	0,006	3,79	0,14	***	1,94	0,55	**	4,86	0,36	***	4,12	0,41	***
	10x EC50	0,06	4,05	0,12	***	2,13	0,31	***	3,47	0,73	***	2,97	0,74	***
	100x EC50	0,6	3,88	0,81	***	1,91	0,77	**	2,99	1,60	**	2,72	0,39	***
46	1x EC50	0,01	1,81	0,04	***	2,03	0,36	***	3,27	0,64	***	3,38	0,92	***
	10x EC50	0,1	2,68	0,21	***	2,63	0,59	***	5,37	0,82	***	5,60	0,36	***
	100x EC50	1	2,67	0,21	***	2,91	0,40	***	4,58	0,34	***	5,61	1,63	***
48	1x EC50	0,006	0,84	0,08		1,32	0,42		1,13	0,18		1,42	0,08	*
	10x EC50	0,06	1,01	0,04		1,95	0,39	***	2,04	0,33	***	1,82	0,53	**
	100x EC50	0,6	1,78	0,16	***	2,17	0,50	***	4,64	0,18	***	3,83	1,19	***
63	1x EC50	0,06	1,86	0,14	***	1,84	0,65	**	3,36	0,41	***	4,60	0,29	***
	10x EC50	0,60	2,04	0,21	***	2,04	0,32	***	4,44	0,47	***	5,44	0,43	***
	100x EC50	1,6	2,63	0,86	***	2,61	0,63	***	4,23	0,44	***	5,52	1,45	***
72	1x EC50	0,01	4,01	0,30	***	2,24	0,25	***	3,09	0,87	***	3,17	0,68	***
	10x EC50	0,1	5,05	0,20	***	2,96	0,43	***	4,25	0,97	***	3,79	0,73	***
	100x EC50	1	5,64	0,52	***	3,67	0,64	***	4,31	1,10	***	4,48	0,25	***

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção têm uma ação metabólica nos miócitos murinos por ativação de PPAR δ .

Exemplo 8: Avaliação *in vivo* em camundongos E2/E2, das propriedades hipolipemiantes e estimuladoras da síntese de HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção pelas dosagens lipídicas e medida da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico e glicídico e a dissipação de energia

Princípio

As propriedades hipolipemiantes e estimuladoras da síntese do HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção foram avaliadas *in vivo* pela dosagem dos lipídios plasmáticos, a análise da distribuição do colesterol e dos triglicerídeos nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas e pela medida da expressão de genes alvos dos PPAR para o fígado e o músculo esquelético após tratamento, com o composto 2 de camundongos E2/E2 dislipidêmicos.

O modelo murino utilizado é de camundongos de tipo ApoE2/E2, camundongos transgênicos para a isoforma E2 da apolipoproteína E humana (Sullivan PM *et al.*, 1998). No homem, esta apolipoproteína, constituindo lipoproteínas de fraca a muito fraca densidade (LDL-VLDL), está presente sob três isoformas E2, E3 e E4. A forma E2 apresenta uma mutação sobre um aminoácido na posição 158, o que enfraquece consideravelmente a afinidade desta proteína para o receptor de LDL. A depuração das VLDL é, deste fato, quase nula. Produz-se então um acúmulo de lipoproteínas de fraca densidade e uma hiperlipidemia mista dita de tipo III (colesterol e triglicerídeos elevados).

PPAR α regula a expressão de genes envolvidas no transporte dos lipídios (apolipoproteínas tais como Apo AI, Apo AII e Apo CIII, transportadores da membranas tais como FAT) ou o catabolismo dos lipídios (ACOX1, CPT-I ou CPT-II, enzimas da β -oxidação dos ácidos graxos). Um tratamento pelos ativadores de PPAR α se traduz portanto, junto ao homem como junto ao roedor, por uma diminuição das taxas circulantes de

triglicerídeos e ácidos graxos livres. A medida dos lipídios e ácidos graxos livres plasmática após tratamento pelos compostos de acordo com a invenção é então um indicador do caráter agonista dos PPAR e então do caráter hipolipemiante aos compostos de acordo com a invenção.

5 As propriedades agonistas de PPAR α das moléculas de acordo com a invenção previamente medidas *in vitro* devem se traduzir ao nível hepático por uma modulação da expressão de genes alvos diretamente sob o controle do receptor PPAR α . Os genes que foram estudados nesta experiência são os genes codificando para PDK4 (Piruvate Desidrogénase
10 Quinase isoforma 4, enzima do metabolismo glicídico), o Acox1 (o Acox1 presente em camundongos corresponde ao gene do ACO junto ao homem (Acil Co-enzimaA Oxydase, uma enzima chave para o mecanismo da β -oxidação dos ácidos graxos)) e para Apo CIII (uma apolipoprotéina implicada para o metabolismo lipídico).

15 Um tratamento pelos ativadores de PPAR δ se traduz junto ao homem como junto ao roedor, por um aumento do taxas de HDL-colesterol plasmático.

 A análise da distribuição do colesterol após tratamento pelos compostos de acordo com a invenção permite então evidenciar o caráter
20 estimulador da síntese do HDL-colesterol dos compostos de acordo com a invenção.

 As propriedades agonistas de PPAR δ das moléculas de acordo com a invenção previamente medidas *in vitro* devem também se traduzir ao nível do músculo esquelético por uma sobre- expressão de genes alvos
25 diretamente sob o controle do receptor PPAR δ . Os genes que foram estudados nesta experiência são os genes codificando para PDK4 (Piruvate Desidrogénase Quinase isoforma 4, enzima do metabolismo glicídico) e UCP2 (Uncoupling Protein 2, transportador mitocondrial implicado na termo-regulação).

A medida da atividade transcripcional de genes alvos dos PPAR após tratamento pelos compostos de acordo com a invenção é então também um indicador do caráter hipolipemiante dos compostos de acordo com a invenção.

5 **Protocolo**

Tratamento dos animais

Camundongos transgênicos Apo E2/E2 foram mantidos sob um ciclo luz/obscuridade de 12/12 horas a uma temperatura constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Após uma aclimatação de uma semana, os camundongos foram pesados e reunidos por grupos de 6 animais selecionados de tal modo que a distribuição de seus pesos corporais e de suas taxas de lipídios plasmáticos determinados uma primeira vez antes da experiência sejam uniformes. Os compostos testados foram colocados em suspensão em carboximetilcelulose (Sigma C4888) e administrados por sonda intra-gástrica, à razão de uma vez por dia durante 13 dias na dose escolhida. Os animais tiveram acesso livre à água e a ração (regime padrão). Depois da experiência, os animais foram anestesiados após um jejum de 4 horas, um retirada de sangue foi efetuada sobre anticoagulante (EDTA) depois os camundongos foram pesados e submetidos a eutanásia. O plasma foi separado por centrifugação a 3000 rpm durante 20 minutos, os amostras foram conservadas à $+4^\circ\text{C}$.

As amostras de fígado e de tecido muscular esquelético foram retiradas e congeladas logo em nitrogênio líquido depois conservadas à -80°C para as análises posteriores.

Análise da distribuição do colesterol em frações lipoprotéicas plasmáticas.

As diferentes frações lipídicas (VLDL, LDL, HDL) do plasma foram separadas por uma cromatografia Gel – Filtração. As concentrações de colesterol e de triglicerídeos foram em seguida medidas em cada fração pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Medida do colesterol total plasmático

As concentrações plasmáticas de colesterol total foram medidas pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

5 Medida do HDL-colesterol

As lipoprotéínas de baixa densidade (VLDL e LDL) foram precipitadas por Fosfotungstato. O precipitado foi eliminado por centrifugação. O HDL-colesterol presente no sobrenadante foi quantificado pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

10

Análise de expressão gênica por RT-PCR quantitativo

Tecido hepático

O RNA total foi extraído a partir de fragmentos de fígado utilizando o kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, França) de acordo com as instruções do fabricante.

15

Tecido esquelético

O RNA total foi extraído a partir de fragmentos de músculo esquelético gastrocnêmio utilizando o kit RNeasy® Fibrous tissue kit (Qiagen) de acordo com as instruções do fabricante.

20

1 µg de RNA total (quantificado por espectrofotometria) foi em seguida transcrito reverso em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30 µl contendo tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1 µl de MMLV-RT (Invitrogen).

25

As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizados utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5 µl de reação de transcrição reversa diluída com uma

temperatura de hidridização de 60°C. Pares de iniciadores específicos de genes PDK4, Acox1, ApoCIII e UCP2 estudados foram usados:

• mPDK4: iniciador sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) e iniciador anti-sentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)

• mACOX1: iniciador sentido: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID n°3) e iniciador anti-sentido: 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID n°4)

• mApoCIII: iniciador sentido: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ ID n°5) e iniciador anti-sentido 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (SEQ ID n°6)

• mUCP2: iniciador sentido: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTCG-3' (SEQ ID n°13) e iniciador anti-sentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID n°14)

15 Nos dois casos (tecido hepático e tecido muscular esquelético), a quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional á quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de
20 diferentes reações de retro-transcrição. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados, para o tecido hepático por relação ao nível de expressão do gene de referência 36B4 (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador
25 sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) e iniciador anti-sentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)) e, para o tecido muscular esquelético por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S (dos quais os iniciadores específicos são:

iniciador sentido: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID n°21) e o iniciador anti-sentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID n°22).

O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado para cada amostra. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

10 **Resultados**

A figura 1-1 compara as taxas de colesterol total plasmático após 7 e 13 dias de tratamento com o composto 2 a 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de colesterol total plasmático foram significativamente diminuídas pelo tratamento desde 7 dias.

A figura 1-2 compara as taxas de HDL-colesterol plasmático após 7 e 13 dias de tratamento com o composto 2 a 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de HDL-colesterol plasmático foram significativamente aumentadas pelo tratamento desde 7 dias.

A figura 1-3 apresenta a distribuição do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas dos camundongos E2/E2 controles ou tratados durante 13 dias com o composto 2 a 50 mpk. De maneira inesperada, as taxas de HDL-colesterol plasmático foram aumentadas pelo tratamento com o composto 2, administrado a dose de 50 mpk. Observa-se igualmente uma diminuição significativa das taxas de LDL e VLDL plasmáticas pelo tratamento com o composto 2, administrado a dose de 50 mpk.

A figura 1-4 apresenta a distribuição dos triglicerídeos nas

diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas dos camundongos E2/E2 controles ou tratados durante 13 dias com o composto 2 a 50 mpk. De maneira inesperada, as taxas de triglicerídeos presentes em VLDL foram diminuídos pelo tratamento com o composto 2, administrado a dose de 50
5 mpk.

Análise da expressão gênica por RT-PCR quantitativo

Os inventores também evidenciaram *in vivo* que os compostos de acordo com a invenção são reguladores da expressão de genes alvos dos PPAR. Os resultados apresentados sobre as figuras 1-5 a 1-9 mostram que o
10 composto 2, administrado a 50 mpk durante 13 dias à camundongos E2/E2, induziram um aumento significativo da expressão hepática de genes codificando para PDK4 (figura 1-5), o Acox1 (figura 1-6), uma diminuição da expressão hepática do gene codificando para ApoCIII (figura 1-7) assim como um aumento significativo para o músculo esquelético de genes codificando
15 para PDK4 (figura 1-8) e UCP2 (figura 1-9). Estes genes codificam para enzimas implicadas para metabolismo dos lipídios e dos glicídios assim como a dissipação de energia e o fato de que sua expressão seja modulada pelos compostos de acordo com a invenção reforça a idéia de que esses compostos apresentam um interesse principal para o quadro das patologias metabólicas.

20 **Conclusão**

Os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção estimulam *in vivo* a síntese de HDL-colesterol ao mesmo tempo tendo um efeito hipolipemiante (diminuição das taxas plasmáticas de colesterol e de triglicerídeos). Além disso, os dados
25 experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção modulam a expressão de genes regulados pela ativação dos PPAR que codificam para enzimas implicadas para o metabolismo dos lipídios e dos glicídios e na dissipação de energia.

Exemplo 9: Avaliação *in vivo*, em camundongos C57Bl6, de propriedades

hipolipemiantes e estimuladoras da síntese de HDL colesterol dos compostos de acordo com a invenção

Princípio

O efeito do composto 2, administrado com efeito em doses, é
5 avaliado *in vivo* em camundongos C57Bl6 após 14 dias de tratamento por via oral. Depois do tratamento, o efeito hipolipemiante do composto 2 é avaliado pela medida das taxas de colesterol total, de HDL-colesterol, de triglicerídeos e do ácidos graxos livres plasmáticos.

Demonstrou-se que um tratamento pelos ativadores de PPAR δ
10 se traduz junto ao homem assim como junto ao roedor, por um aumento das taxas de HDL-colesterol plasmático.

As propriedades agonistas de PPAR δ das moléculas de acordo
com a invenção previamente medidas *in vitro* devem se traduzir ao nível do músculo esquelético por uma sobre-expressão de genes alvos diretamente sob
15 o controle do receptor PPAR δ : os genes que foram estudados nesta experiência são os genes codificando para UCP2 (Uncoupling Protein 2, transportador mitocondrial implicado na termo-regulação) e PDK4 (Piruvate Desidrogénase Quinase isoforma 4, enzima do metabolismo glicídico).

A medida da atividade transcripcional de genes alvos dos
20 PPAR após tratamento pelos compostos de acordo com a invenção é então também um indicador do caráter hipolipemiante dos compostos de acordo com a invenção.

Protocolo

Tratamento dos animais

25 Os camundongos C57Bl6 fêmeas foram mantidos sob um ciclo luz/obscuridade de 12/12 horas a uma temperatura constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Após uma aclimatação de uma semana, os camundongos foram pesados e reunidos por grupos de 6 animais selecionados de tal modo que a distribuição de seu peso corporal, de suas taxas de lipídios plasmáticos e de colesterol total

determinados uma primeira vez antes da experiência seja uniforme. Os compostos testados foram colocados em suspensão em carboximetilcelulose (Sigma C4888) e administrados por sonda intra-gástrica, à razão de uma vez por dia durante 14 dias na dose escolhida. Os animais tiveram acesso livre à

5 água e a ração (regime padrão). Depois da experiência, os animais foram anestesiados após um jejum de 4 horas. Uma retirada de sangue foi efetuada sobre anticoagulante (EDTA) depois os camundongos foram pesados e submetidos a eutanásia. O plasma foi separado por centrifugação a 3000 rpm durante 20 minutos, as amostras foram conservadas à +4°C.

10 As amostras de tecido muscular esquelético foram retiradas e congeladas logo em nitrogênio líquido depois conservadas à -80°C para as análises posteriores.

Medida do colesterol total e dos triglicerídeos plasmáticos

As concentrações plasmáticas de colesterol total e dos

15 triglicerídeos foram medidas pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Medida do HDL-colesterol

As lipoproteínas de baixa densidade (VLDL e LDL) foram precipitadas por Fosfotungstato. O precipitado foi eliminado por

20 centrifugação. O HDL-colesterol presente no sobrenadante foi quantificado pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Medida dos ácidos graxos livres plasmáticos

As concentrações plasmáticas dos ácidos graxos livres foram

25 medidas pelas dosagens enzimáticas (WACO chemicals) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Análise de expressão gênica por RT-PCR quantitativo

Tecido esquelético

O RNA total foi extraído a partir de fragmentos de músculo

esquelético gastrocnêmio utilizando o kit RNeasy[®] Fibrous tissue kit (Qiagen) de acordo com as instruções do fabricante.

1 μg de RNA total (quantificado por leitura do espectrofotômetro) foi em seguida transcrito reverso em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30 μl contendo tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizados utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5 μl de reação de transcrição reversa diluída com uma temperatura de hidridização de 60°C. Pares de iniciadores específicos de genes estudados foram usados:

• mPDK4: iniciador sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) e iniciador anti-sentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)

• mUCP2: iniciador sentido: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTCG-3' (SEQ ID n°13) e iniciador anti-sentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID n°14)

A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de diferentes reações de transcrição reversa. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida

normalizados por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID n°21) e iniciador anti-sentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID n°22)).

5 O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado para cada amostra. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução
10 em cada grupo experimental.

Resultados

De maneira geral, os resultados obtidos mostram que o composto 2 melhora o perfil lipídico dos camundongos C57Bl6 tratados durante 14 dias.

15 A figura 2-1 compara as taxas de colesterol total plasmáticos após 14 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de colesterol total plasmático foram significativamente aumentadas a 5 e 50mpk.

20 A figura 2-2 compara as taxas de HDL-colesterol plasmático após 14 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de HDL-colesterol plasmático foram significativamente aumentadas pelo tratamento de maneira dependente da dose desde 1mpk.

25 A figura 2-3 compara as taxas de triglicerídeos plasmáticos após 14 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de triglicerídeos plasmáticos foram diminuídas de maneira dependente da dose, com um efeito significativo em 50 mpk.

A figura 2-4 compara as taxas do ácidos graxos livres plasmáticos após 14 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 1, 5, 10 e 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas do ácidos graxos livres plasmáticos foram diminuídas significativamente desde 10 mpk.

Análise da expressão gênica por RT-PCR quantitativo

Os inventores também evidenciaram que os compostos de acordo com a invenção são, *in vivo*, reguladores da expressão de genes alvos dos PPAR. Os resultados apresentados sobre as figuras 2-5 e 2-6 mostram que o composto 2, administrado a 50 mpk durante 14 dias aos camundongos C57Bl6, induziu para o músculo esquelético um aumento significativo da expressão de genes codificando para PDK4 (figura 2-5) e UCP2 (figura 2-6). Estes genes codificam para proteínas implicadas no metabolismo dos glicídios e a dissipação de energia e faz com que sua expressão seja modulada pelos compostos de acordo com a invenção e reforce a idéia de que estes compostos apresentam um interesse principal para o quadro das patologias metabólicas.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais mostram que os compostos de acordo com a invenção estimulam *in vivo* a síntese de HDL-colesterol ao mesmo tempo tendo um efeito hipolipemiante (diminuição da taxa plasmática de triglicerídeos e do ácidos graxos livres). Além disso, os dados experimentais mostram que os compostos de acordo com a invenção modulam para o músculo esquelético a expressão de genes regulados pela ativação de PPAR, genes que codificam para enzimas implicadas no metabolismo dos glicídios e na dissipação de energia.

Exemplo 10: Avaliação *in vivo*, em camundongos C57Bl6, das propriedades estimuladoras da síntese de HDL colesterol dos compostos de acordo com a invenção pelas dosagens lipídicas e medida da expressão de genes implicadas no metabolismo lipídico, glicídico e a dissipação de

energia

Princípio

O efeito dos compostos de acordo com a invenção foi avaliado *in vivo* em camundongos C57Bl6 após 14 dias de tratamento por via oral.

5 Depois do tratamento, a distribuição do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas plasmáticas foi determinada. Esta foi comparada ao perfil obtido junto aos controles de animais (não tratados pelos compostos de acordo com a invenção). O efeito dos compostos de acordo com a invenção foram avaliados em camundongos C57Bl6 pela medida das taxas plasmáticas de colesterol
10 total e de HDL-colesterol após 14 dias de tratamento por via oral. Essas taxas foram comparadas às obtidas com os controles de animais (não tratados pelos compostos de acordo com a invenção). A diferença medida testemunha o efeito hipolipemiante aos compostos de acordo com a invenção.

15 Demonstrou-se que um tratamento pelos ativadores de PPAR δ se traduz junto ao homem como junto ao roedor, por um aumento das taxas de HDL-colesterol plasmático.

As propriedades agonistas de PPAR δ das moléculas de acordo com a invenção previamente medidas *in vitro* devem se traduzir ao nível do músculo esquelético por uma sobre-expressão de genes alvos diretamente sob
20 o controle do receptor PPAR δ : os genes que foram estudados nesta experiência são os genes codificando para PDK4 (enzima do metabolismo glicídico), CPT1b (enzima do metabolismo lipídico), UCP2 e UCP3 (transportadores mitocondriais envolvidos na termo-regulação).

25 A medida da atividade transcripcional de genes alvos dos PPAR após tratamento pelos compostos de acordo com a invenção é então também um indicador do caráter hipolipemiante aos compostos de acordo com a invenção.

Protocolo

Tratamento dos animais

Os camundongos C57Bl6 fêmeas foram mantidos sob um ciclo luz/obscuridade de 12/12 horas a uma temperatura constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Após uma aclimatação de uma semana, os camundongos foram pesados e reunidos por grupos de 6 animais selecionados de tal modo que a distribuição de seu peso corporal, de suas taxas de lipídios plasmáticos e de colesterol total determinados uma primeira vez antes da experiência seja uniforme. Os compostos testados foram colocados em suspensão em carboximetilcelulose (Sigma C4888) e administrados por sonda intra-gástrica, à razão de uma vez por dia durante 14 dias na dose escolhida. Os animais tiveram acesso livre à água e a ração (regime padrão). Depois da experiência, os animais foram anestesiados após um jejum de 4 horas, um retirada de sangue foi efetuada sobre anticoagulante (EDTA) depois os camundongos foram pesados e submetidos a eutanásia. O plasma foi separado por centrifugação a 3000 rpm durante 20 minutos, os amostras foram conservadas à $+4^\circ\text{C}$.

As amostras de tecido muscular esquelético foram retiradas e congeladas logo em nitrogênio líquido depois conservadas à -80°C para os análises posteriores.

Medida do colesterol total plasmático

As concentrações plasmáticas de colesterol total foram medidas pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Medida do HDL-colesterol

As lipoprotéinas de baixa densidade (VLDL e LDL) foram precipitadas por Fosfotungstato. O precipitado foi eliminado por centrifugação. O HDL-colesterol presente no sobrenadante foi quantificado pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Análise da distribuição do colesterol em frações lipoprotéicas plasmáticas

As diferentes frações lipídicas (VLDL, LDL, HDL) do plasma

foram separadas por uma cromatografia Gel – Filtração. As concentrações de colesterol foram em seguida medidas em cada fração pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

5 Análise de expressão gênica por RT-PCR quantitativo

O RNA total foi extraído a partir de fragmentos de músculo esquelético gastrocnêmio utilizando o kit RNeasy[®] Fibrous tissue kit (Qiagen) de acordo com as instruções do fabricante.

10 1µg de RNA total (quantificado por leitura do espectrofotômetro) foi em seguida transcrito reverso em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30µl contendo tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1µl de MMLV-RT (Invitrogen).

15 As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizadas utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5µl de reação de transcrição reversa diluída com uma
20 temperatura de hidridização de 60°C. Pares de iniciadores específicos de genes estudados foram usados:

- mPDK4: iniciador sentido: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) e iniciador anti-sentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)

25 • mCPT1b: iniciador sentido: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID n°7) e iniciador anti-sentido: 5'-AGTGCTTGGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID n°8)

- mUCP2: iniciador sentido: 5'-GTCGGAGATAACCAGAGCACTGTCG-3' (SEQ ID n°13) e iniciador anti-

sentido: 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (SEQ ID n°14)

• mUCP3: iniciador sentido: 5'-GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID n°15) e iniciador anti-sentido: 5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID n°16)

5 A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de diferentes reações de transcrição reversa. Os níveis de
10 expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-
15 CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID n°21) e iniciador anti-sentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID n°22)).

O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado para cada amostra. Mais este
20 fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador da expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

Resultados

De maneira geral, os resultados obtidos mostram que os
25 compostos 4 e 7 de acordo com a invenção melhoram o perfil lipídico dos camundongos C57Bl6 tratados durante 14 dias.

A figura 3-1 compara as taxas de colesterol total plasmático após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administrados a 50 mpk às taxas obtidas com os controles de

animais. De maneira inesperada, as taxas de colesterol total plasmático foram significativamente aumentadas pelo tratamento com os compostos 4 e 7 a 50mpk.

A figura 3-2 compara as taxas de HDL-colesterol plasmático após 14 dias de tratamento com os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administradas a 50 mpk às taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, as taxas de HDL-colesterol plasmático foram significativamente aumentadas pelo tratamento com o composto 4 a 50mpk. O tratamento pelo composto 7 de acordo com a invenção a 50 mpk a igualmente induzido um aumento, não significativa, do taxas de HDL-colesterol.

A figura 3-3 apresenta a distribuição do colesterol nas frações lipoprotéicas plasmáticas dos camundongos C57Bl6 controles ou tratados durante 14 dias com os compostos 4 e 7 a 50 mpk. De maneira inesperada, as taxas de HDL-colesterol plasmático foram aumentadas pelos tratamentos com os compostos 4 e 7.

Análise da expressão gênica por RT-PCR quantitativo

Os inventores também evidenciaram que os compostos de acordo com a invenção são, *in vivo*, reguladores da expressão de genes alvos dos PPAR. Os resultados apresentados sobre as figuras 3-4 a 3-7 mostram que os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, administrados a 50 mpk durante 14 dias aos camundongos C57Bl6, induzem para o músculo esquelético um aumento significativo de genes codificando para PDK4 (figura 3-4), CPT1b (figura 3-5), UCP2 (figura 3-6) e UCP3 (figura 3-7). Estes genes codificam para enzimas fortemente implicadas nos metabolismos lipídico, glicídico e a dissipação de energia, e o fato de que sua expressão seja modulada pelos compostos de acordo com a invenção reforça a idéia de que estes compostos apresentam um interesse potencial principal para o quadro das patologias metabólicas.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção estimulam *in vivo* a síntese de HDL-colesterol. Além disso, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção modulam para o músculo esquelético a expressão de genes regulados pela ativação dos PPAR que codificam para enzimas fortemente implicadas para o metabolismo dos glicídios e na dissipação de energia.

Exemplo 11: Avaliação *in vivo*, em camundongos db/db, das propriedades hipolipemiantes, antidiabéticas e ativadoras dos PPAR dos compostos de acordo com a invenção

Princípio

O efeito dos compostos de acordo com a invenção é avaliado *in vivo* em camundongos db/db pela medida dos triglicerídeos plasmáticos e da insulinemia após 28 dias de tratamento por via oral com o composto 2. Essas taxas são comparadas às obtidas com os controles de animais (não tratados pelo composto de acordo com a invenção). A diferença medida testemunha o efeito hipolipemiante e sobre a insulino-resistência do composto de acordo com a invenção.

A eficácia do composto de acordo com a invenção é também avaliada pela medida, nos tecidos hepáticos e musculares, da expressão de genes envolvidos no metabolismo glicídico, lipídico, e na dissipação de energia. Os níveis de expressão de cada gene são normalizados por relação ao nível de expressão de genes de referência 36B4 para o fígado e 18S para o músculo esquelético. O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, é em seguida calculado. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada

grupo experimental.

Protocolo

Tratamento dos animais

Os camundongos db/db fêmeas foram mantidos sob um ciclo luz/obscuridade de 12/12 horas a uma temperatura constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Após uma aclimatação de uma semana, os camundongos foram pesados e reunidos por grupo de 8 animais selecionados de tal modo que a distribuição de seus pesos corporais e de suas taxas de lipídios plasmáticos determinadas uma primeira vez antes da experiência sejam uniformes. Os compostos testados foram colocados em suspensão em carboximetilcelulose (Sigma C4888) e administrados por sonda intra-gástrica, à razão de uma vez por dia durante 28 dias na dose escolhida. Os animais tiveram acesso livre à água e a ração (regime padrão). A ingestão de ração e o aumento de peso são registrados durante toda a experiência. Depois da experiência, os animais foram anestesiados após um jejum de 4 horas, uma retirada de sangue foi efetuada sobre anticoagulante(EDTA) depois os camundongos foram pesados e submetidos a eutanásia. O plasma foi separado por centrifugação a 3000 rpm durante 20 minutos, os amostras foram conservadas à $+ 4^\circ\text{C}$.

As amostras de tecidos hepático e muscular foram retiradas e congeladas logo em nitrogênio líquido depois conservadas à -80°C para análises posteriores.

Medida das taxas de triglicerídeos plasmáticos

As concentrações plasmáticas dos triglicerídeos foram medidas pelas dosagens enzimáticas (bioMérieux-Lyon-França) de acordo com as recomendações do fornecedor.

Medida do insulínia plasmática

A dosagem de insulina de murinos é efetuada pela método Elisa (usando o kit INSKR020 do fornecedor Crystal chem). Um anticorpo anti-insulina de camundongos é fixado sobre uma microplaca. O soro a dosar

TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID n°11) e iniciador anti-sentido 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID n°12)

• mACOX1: iniciador sentido: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID n°3) e iniciador anti-sentido: 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID n°4)

• mCPT1b: iniciador sentido: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID n°7) e iniciador anti-sentido: 5'-AGTGCTTGGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID n°8)

• mUCP3: iniciador sentido: 5'-GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID n°15) e iniciador anti-sentido: 5'-GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID n°16)

A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelos diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de diferentes reações de retro-transcrição. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados, para o tecido hepático por relação ao nível de expressão do gene de referência 36B4 (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) e iniciador anti-sentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)) e, para o tecido muscular por relação ao nível de expressão do gene de referência 18S (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID n°21) e o iniciador anti-sentido: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID n°22)). O fator de indução foi calculado para cada amostra. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é

representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

Resultados

Medida das taxas triglicéridos plasmáticos

5 A figura 4-1 compara a taxa plasmática de triglicéridos após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrados a 50mpk em taxas obtidas para os controles de animais. De maneira inesperada, a taxa de triglicéridos é significativamente diminuída pelo tratamento com o composto de acordo com a invenção.

10 Medida do insulínia

 A figura 4-2 compara a taxa plasmática de insulina após 28 dias de tratamento com o composto 2, administrado a 50mpk em taxas obtidas com os controles de animais. De maneira inesperada, a insulínia é significativamente diminuída após 28 dias de tratamento dos animais com o
15 composto 2.

Análise da expressão gênica por RT-PCR quantitativo

 Os inventores também evidenciaram *in vivo* que os compostos de acordo com a invenção são reguladores da expressão de genes alvos dos PPAR. Os resultados apresentados sobre as figuras 4-3 e 4-4 mostram que o
20 composto 2, administrado a 50 mpk durante 28 dias junto aos camundongos db/db, induziu para o fígado um aumento significativa da expressão de genes codificando para PDK4 (figura 4-3) e para o ACOX1 (figura 4-4).

 Estes genes codificam para enzimas implicadas no metabolismo dos lipídios e dos glicídios, e são reconhecidos como sendo
25 genes alvos de PPAR α para o fígado. O fato de que sua expressão seja modulada pelo composto 2 reforça a idéia de que esse composto apresenta um interesse principal para o quadro das patologias metabólicas.

 Por outro lado, os inventores também evidenciaram *in vivo* que o composto 2 é um regulador da expressão de genes alvos de PPAR δ para o

músculo esquelético. Os resultados apresentados sobre as figuras 4-5 a 4-7 mostram que o composto 2 administrado a 50 mpk durante 28 dias junto aos camundongos db/db, induziu para o músculo esquelético um aumento significativo da expressão de genes codificando para CPT1b (figura 4-5),
5 PDK4 (figura 4-6) e UCP2 (figura 4-7).

Estes genes codificam para proteínas implicadas no metabolismo dos lipídios, dos glicídios e da termo-regulação, e são conhecidos como sendo genes alvos de PPAR δ para o músculo. O fato de que sua expressão seja modulada pelo composto 2 reforça a idéia de que esse
10 composto apresenta um interesse principal para o quadro das patologias metabólicas.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que o composto 2 possui propriedades hipolipemiantes e
15 antidiabéticas em camundongos db/db. Além disso, os dados experimentais mostram que os compostos de acordo com a invenção modulam a expressão de genes regulados pela ativação dos PPAR que codificam para enzimas implicadas para o metabolismo dos lipídios, dos glicídios e da termo-regulação.

Exemplo 12: Avaliação *in vitro* das propriedades metabólicas dos compostos de acordo com a invenção em um modelo de miócitos murinos

Princípio

Os efeitos estimuladores dos compostos de acordo com a invenção foram avaliados pela medida da β -oxidação dos ácidos graxos pelos
25 miócitos murinos pré-tratados durante 24 horas com os compostos de acordo com a invenção. mais a indução da β -oxidação dos ácidos graxos é aumentada, mais o composto de acordo com a invenção é estimulador do metabolismo nas células musculares.

O objetivo é de medir a quantidade de água tritiada formada

durante a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos marcados em ^3H .

Protocolo

Diferenciação das células C2C12 em miócitos

As linhagens celulares de murinos C2C12 (proveniente de ECACC) são cultivadas no meio DMEM (Gibco; 41965-039) adicionadas de 1% L-Glutamina (Gibco; 25030), de 1% penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) e 10% soro de bezerro fetal descomplementado (SVF. Gibco; 10270-106).

As células são semeadas sobre placas de 48 cavidades a densidade de $25 \cdot 10^3$ células/cavidades. Depois da confluência, o meio é substituído por um meio de diferenciação (meio de cultura de base adicionado de 2% de soro de cavalo (Gibco; 26050-088)) depois incubado a 37°C e 5% de CO_2 durante 4 dias a fim de diferenciar as mesmas em miócitos.

Tratamento

Após 4 dias de diferenciação, as células são tratadas com os compostos de acordo com a invenção adicionado ao meio de cultura de diferenciação. O composto 2 foi testado com efeito de dose de 0,01 a $1\mu\text{M}$, e as outras foram testadas a uma dose de $1\mu\text{M}$. Os compostos de acordo com a invenção são dissolvidos no sulfóxido de dimetila (DMSO, Sigma; D5879). As células são tratadas durante 24h a 37°C , 5% CO_2 . O efeito dos compostos de acordo com a invenção é comparado ao efeito do DMSO sozinho.

Medida da β -oxidação

Após 24 horas de tratamento, o meio de cultura é substituído por um meio DMEM 1g/L glicose (Gibco; 21885-025) adicionado de 1% L-Glutamina (Gibco; 25030), 1% penicilina/estreptomicina (VWR; BWSTL0022/100) e 1mM L-cRNAitina (Alfa Aefar; A 17618). As células são em seguida incubadas com o complexo de palmitato tritiado / BSA (0,1mM) a 37°C em presença de 5% CO_2 . A reação é parada após 1, 2 e 3 horas e as proteínas são precipitadas com distribuição de TCA 10%.

Em um primeiro tempo, a contagem de trítio é realizada sobre 100 μ L de sobrenadante da cultura precipitada.

Em um segundo tempo, 50 μ L de sobrenadante precipitado são colocados em evaporação durante 2 dias depois o trítio residual medido para avaliar a quantidade de palmitato tritiado não convertido em água.

Uma gama padrão é realizada por diluição sucessivas do complexo palmitato tritiado / BSA para determinar a quantidade de palmitato transformado em água.

Para cada tempo da cinética, 1h, 2h e 3h, a quantidade em nanomoles de palmitato oxidado é calculada por regressão linear. As áreas sob a curva são determinadas para cada condição e os resultados são normalizados com DMSO.

O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

15 **Resultados**

Os inventores também evidenciaram *in vitro*, sobre miócitos, que os compostos de acordo com a invenção apresentam efeitos estimuladores da β -oxidação dos ácidos graxos. Os resultados apresentados sobre a figura 5 mostram que o composto 2, com efeito dose desde 0,01 μ M e os compostos 4 e 11 de acordo com a invenção, a 1 μ M, induzem um aumento significativo da β -oxidação dos ácidos graxos nos miócitos murinos.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção têm uma ação metabólica nos miócitos murinos ao induzirem o catabolismo dos ácidos graxos.

Exemplo 13: Avaliação *in vitro* das propriedades ativadoras do transporte inverso do colesterol dos compostos de acordo com a invenção.

Princípio

O efeito dos compostos de acordo com a invenção sobre o transporte inverso de colesterol foi avaliado pela medida da expressão do gene ABCA1 (ATP-binding cassette, sub-family A, member 1; transportador da membrana implicado no fluxo de colesterol) em macrófagos humanos.

- 5 Mais a expressão de ABCA1 é aumentada, mais o composto de acordo com a invenção estimula o transporte inverso do colesterol.

Protocolo

Diferenciação das células THP-1 em macrófagos.

A linhagem de monócitos humanos THP1 (proveniente de
10 ATCC) é cultivada no meio RPMI1640 adicionado de 25mM Hepes (Gibco; 42401-018), 1% glutamina (Gibco; 25030-24), 1% penicilina/estreptomicina (Biochrom AG; A 2213) e 10% de soro de bezerro fetal descomplementado (SVF. Gibco; 26050-088).

As células são semeadas sobre placas de 24 cavidades
15 (Primaria BD Falcon) a densidade de $3 \cdot 10^5$ células/cavidades e incubadas a 37°C e 5% de CO₂ durante 72h em presença de 30 ng/ml de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) a fim de diferenciar as mesmas em macrófagos.

Tratamento

O meio de diferenciação é aspirado e substituído pelo meio de
20 tratamento (mesma composição que o meio de cultura mas sem soro de bezerro fetal e com 1% de ultroser (Pall Life Science; P/N267051)).

Os compostos de acordo com a invenção são dissolvidos no sulfóxido de dimetila (DMSO, Fluka; 41640). O composto 2 foi testado a dose de 1µM. As células são tratados durante 24h a 37°C, 5% CO₂. O efeito
25 dos compostos de acordo com a invenção é comparado ao efeito do DMSO sozinho.

Extração de RNA, transcrição inversa e PCR quantitativo.

Após tratamento, o RNA total é extraído das células utilizando o kit NucleoSpin[®] 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, França) de acordo com

as instruções do fabricante.

1 μg de RNA total (quantificado por leitura do espectrofotômetro) foi em seguida transcrito reverso em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30 μl contendo
 5 tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1 μl de MMLV-RT (Invitrogen).

As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad,
 10 MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizados utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5 μl de reações de transcrição reversa diluídas com uma temperatura de hidridização de 60°C. Pares de iniciadores específicos do gene estudado foram usados:

15 • hABCA1: iniciador sentido: 5'-
 CTGAGGTTGCTGCTGTGGAAG-3' (SEQ ID n°1) iniciador anti-sentido:
 5'-CATCTGAGAACAGGCGAGCC-3' (SEQ ID n°2)

A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da
 20 reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns μl de diferentes reações de transcrição reversa. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

25 Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados, por relação ao nível de expressão do gene de referência 36B4 (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) e iniciador anti-sentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG -3' (SEQ ID n°20)).

O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado. Mais este fator é elevado, mais o composto tem um caráter ativador de expressão gênica. O resultado final é representado como média dos valores de indução em cada grupo experimental.

Resultados

Os inventores evidenciaram que os compostos de acordo com a invenção são, *in vitro* nos macrófagos humanos, estimuladores do transporte inverso do colesterol. Os resultados apresentados sobre a figura 6-1 mostram que o composto 2, a 1 μ M, induziu um aumento significativo da expressão do gene codificando para ABCA1 nos macrófagos humanos. Os resultados apresentados sobre a figura 6-2 mostram que os compostos 4 e 7 de acordo com a invenção, a 1 μ M e 300nM respectivamente, induzem um aumento significativa da expressão do gene codificando para ABCA1 nos macrófagos humanos.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção estimulam o transporte inverso do colesterol.

Exemplo 14: Avaliação *in vitro* das propriedades anti-inflamatórias dos compostos de acordo com a invenção em um modelo de monócitos humanos

Princípio

Os efeitos anti-inflamatórios dos compostos de acordo com a invenção foram avaliados pela medida da secreção e da expressão de Macrophages Chemoattractant Protein (MCP1) e da Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) pelos monócitos tratados durante 24 horas com os compostos de acordo com a invenção e estimulados com PMA (forbol 12-miristato 13-

acetato, provocam uma resposta inflamatória das células). Mais a quantidade de MCP1 secretada é diminuída, mais os compostos de acordo com a invenção inibem a reação inflamatória. Da mesma maneira, mais a expressão de genes codificando para MCP1 e MMP9 é inibida, mais os compostos de acordo com a invenção são anti-inflamatórios.

Protocolo

Cultura das células THP-1

A linhagem de monócitos humanos THP1 (proveniente de ATCC) é cultivada no meio RPMI1640 adicionado de 25mM HEPES (Gibco; 42401-018), 1% glutamina (Gibco; 25030-24) 1% penicilina/estreptomicina (Biochrom AG; A 2213) e 10% soro de bezerro fetal descomplementado (SVF. Gibco; 10270-106).

Tratamento

As células são semeadas sobre placas de 24 cavidades (Primaria BD Falcon) na densidade de $8,70 \cdot 10^5$ células/cavidades no meio de tratamento (mesma composição que o meio de cultura mas com 0,2% de soro de bezerro fetal descomplementado) e em presença de 5 ng/mL de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) para induzir uma resposta inflamatória.

Os compostos de acordo com a invenção foram testados a 0,1, 0,3 e/ou a 1 μ M, e dissolvidos no sulfóxido de dimetila (DMSO, Fluka; 41640). As células são tratadas durante 24h a 37°C, 5% CO₂. O efeito do composto de acordo com a invenção é comparado ao efeito do DMSO sozinho.

Medida da secreção de MCP1

O meio de tratamento é recuperado e a concentração de MCP1 é medida utilizando o kit Elisa « Human MCP1 Elisa set » (BD OptEIA; 555179) de acordo com as recomendações do fabricante.

Um anticorpo monoclonal anti-MCP1 humano é fixado sobre uma placa, depois os sobrenadantes, contendo os MCP1 secretados pelas

células são distribuídos. Um anticorpo anti-MCP1 biotilado irá em seguida se fixar ao complexo. Um terceiro anticorpo conjugado e copulado a uma enzima peroxidase permite em presença de substrato iniciar uma reação enzimática cujo resultado é uma coloração proporcional a quantidade de MCP1 fixada e pode ser medida por espectrofotometria. Uma gama é realizada a partir de um ponto de concentração conhecido e permite calcular a concentração em MCP1 de cada amostra.

O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal induzido pelo composto de acordo com a invenção e o sinal do grupo controle, foi então calculado. Mais este fator é fraco, mais o composto tem um caráter inibidor da secreção de MCP1. O resultado final é representado como a média dos valores de indução de cada grupo experimental.

Extração dos RNA, transcrição inversa e PCR quantitativo.

Após tratamento, o RNA total é extraído das células utilizando o kit NucleoSpin[®] 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, França) de acordo com as instruções do fabricante.

1µg de RNA total (quantificado por leitura do espectrofotômetro UV) foi em seguida retro-transcrito em DNA complementar por uma reação de 1 hora a 37°C em um volume total de 30µl contendo tampão 1X (Invitrogen), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U de inibidor de RNase (Promega) e 1µl de MMLV-RT (Invitrogen).

As experiências de PCR quantitativo foram efetuadas utilizando o MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, MRNAes-la-Coquette, França) e foram realizados utilizando o kit iQ SYBR Green Supermix de acordo com as recomendações do fornecedor, em placas 96 cavidades, sobre 5µl de reação de retro-transcrição diluídas com uma temperatura de hidridização de 60°C. Pares de iniciadores específicos de genes MCP1 e MMP9 estudados foram usados:

• hMCP1: iniciador sentido: 5'-AGGAAGATCTCAGTGCAGAGG-3' (SEQ ID n°9) e iniciador anti-sentido: 5'-AGTCTTCGGAGTTTGGGTTTG-3' (SEQ ID n°10)

5 • hMMP9: iniciador sentido: 5'-TGGCACCACCACAACATCAC-3' (SEQ ID n°17) e iniciador anti-sentido: 5'-ACCACAACCTCGTCATCGTCG-3' (SEQ ID n°18)

10 A quantidade de fluorescência emitida é diretamente proporcional à quantidade de DNA complementar presente no começo da reação e amplificada no curso da PCR. Para cada alvo estudado, uma gama é realizada pelas diluições sucessivas de uma poça constituída por alguns microlitros de diferentes reações de retro-transcrição. Os níveis de expressão relativos de cada triagem são assim determinados utilizando as curvas de eficácia obtidas com os pontos de gama.

15 Os níveis de expressão de genes de interesse foram em seguida normalizados, para o tecido hepático por relação ao nível de expressão do gene de referência 36B4 (dos quais os iniciadores específicos são: iniciador sentido: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID n°19) e iniciador anti-sentido: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID n°20)). O fator de indução, quer dizer a relação entre o sinal relativo
20 (induzido pelo composto de acordo com a invenção) e a média dos valores relativos do grupo controle, foi então calculado. Mais este fator é fraco, mais o composto tem um caráter inibidor da expressão gênica. O resultado final é representado como a média dos valores de indução em cada grupo experimental.

25 **Resultados**

Os inventores também evidenciaram, sobre monócitos *in vitro*, que os compostos de acordo com a invenção têm efeitos anti-inflamatórios. Os resultados apresentados sobre a figura 7-1 mostram que os compostos 7 e 11 de acordo com a invenção, a 1µM, induzem uma diminuição significativa

da secreção de MCP1 nos monócitos humanos. Os resultados apresentados sobre as figuras 7-2 e 7-3 mostram que os compostos 7 e 11 de acordo com a invenção, a 1 μ M, induzem uma diminuição significativa da expressão de MCP1 e MMP9 nos monócitos humanos. Os resultados apresentados sobre a

5 figura 7-4 mostram que o composto 2, a 0,1 e 0,3 μ M, induziu uma diminuição significativa da expressão de MCP1 nos monócitos humanos.

Conclusão

De maneira inesperada, os dados experimentais apresentados mostram que os compostos de acordo com a invenção tem uma ação anti-

10 inflamatória em os monócitos estimulados com PMA.

Conclusão geral

Os inventores evidenciaram que os compostos de acordo com a invenção tem propriedades estimuladoras da síntese de HDL-colesterol, de propriedades hipolipemiantes (reduzindo a taxa plasmática de triglicérides e

15 do ácidos graxos livres) assim que propriedades anti-diabéticas. Além disso, os inventores evidenciaram que os compostos de acordo com a invenção são reguladores da expressão de genes codificando para enzimas implicadas no metabolismo dos lipídios, dos glicídios e na dissipação de energia. Esses resultados, obtidos *in vivo*, testemunham o potencial terapêutico dos

20 compostos de acordo com a invenção frente às patologias associadas à síndrome metabólica tais como as dislipidemias, obesidade, aterosclerose etc.

Por outro lado, os inventores evidenciaram o caráter ativador dos PPAR em diferentes modelos celulares se traduzindo notadamente pela regulação da expressão de genes codificando para enzimas implicadas no

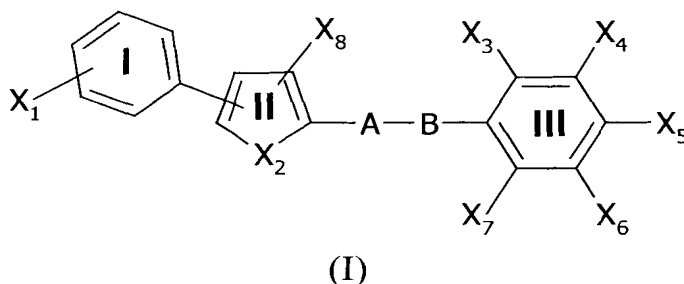
25 metabolismo dos lipídios, dos glicídios, da termo-regulação, e por um aumento do catabolismo dos ácidos graxos, assim como por uma ação anti-inflamatória.

BIBLIOGRAFIA

- de la Monte SM, *et al.*, *Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: Relevance to Alzheimer's disease*, J Alzheimers Dis, 2006, 10 (1), 89-109
- 5 Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, 2005, 1-174
- Gross B, *et al.*, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor b/d: A novel target for the reduction of atherosclerosis*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, 2005, 2 (3), 237-243
- 10 International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, 2003,
- Kota BP, *et al.*, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, 2005, 51 (2), 85-94
- 15 Lefebvre P, *et al.*, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, 2006, 116 (3), 571-580
- Lehrke M and Lazar MA, *The many faces of PPARgamma*, Cell, 2005, 123 (6), 993-9
- Liu Y and Miller A, *Ligands to peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic options for metabolic syndrome*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, 2005, 2 (3), 165-169
- 20 Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, 2004,
- Polak, *Oral administration of the selective PPARd agonist GW0742 reduced clinical symptoms and reduces astroglial and microglial inflammatory activation in a model of EAE*, J Neuroimmunol, 2005,
- 25 Raspe E, *et al.*, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, 1999, 40 (11), 2099-110

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos caracterizados pelo fato de serem derivados de 3-fenil-1-(feniltienil)propano-1-ona e de 3-fenil-1-(fenilfuranil)propano-1-ona substituídos de fórmula geral (I):



5 na qual:

X1 representa um halogênio, um grupamento R1, -SR1 ou -OR1;

X2 representa um átomo de enxofre ou de oxigênio;

10 X3 representa um halogênio, um grupamento R3, -SR3 ou -OR3;

X4 representa um halogênio, um grupamento R4, -SR4 ou -OR4;

X5 representa um grupamento R5, -SR5 ou -OR5;

15 X6 representa um halogênio, um grupamento R6, -SR6 ou -OR6;

X7 representa um halogênio, um grupamento R7, -SR7 ou -OR7;

X8 representa um grupamento R8;

20 R1 representando um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, o referido grupamento alquila sendo eventualmente halogenado;

R3, R4, R6, R7 e R8 idênticos ou diferentes, escolhidos entre um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono;

R5 representando um radical alquila formado de uma cadeia

carbonada linear e saturada, tendo 1 a 4 átomos de carbono, a referida cadeia carbonada sendo:

- ligada, por sua extremidade oposta ao grupamento fenila (III), a um substituinte escolhido entre $-\text{COOR}_{12}$ e $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, R_{12} e R_{13} , idênticos ou diferentes, representando um hidrogênio ou um grupamento alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono;

- não ramificada ou ramificada com pelo menos um grupamento alquila ou alcenila tendo 1 a 4 átomos de carbono, ou substituída por um grupamento fenila;

10 A representa:

um grupamento carbonila (CO),

um grupamento oxima ($\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{H}$) ou éter de oxima ($\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_{11}$), com R_{11} escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento alquila (linear ou ramificado) tendo 1 a 7 átomos de carbono, substituído ou não por um grupamento arila, notadamente um grupamento fenila, os referidos grupamentos alquila e arila sendo eventualmente halogenados, ou

um grupamento $-\text{CR}_9\text{R}_{10}$, R_9 representando um átomo de hidrogênio e R_{10} representando um grupamento $-\text{OR}_{11}$, R_{11} sendo escolhido entre um átomo de hidrogênio ou um grupamento alquila (linear ou ramificado) tendo 1 a 7 átomos de carbono, o referido grupamento alquila sendo não substituído ou substituído por um grupamento cicloalquila, notadamente ciclo-hexila, um grupamento arila, notadamente fenila ou um grupamento heteroarila, notadamente piridinila, os referidos grupamentos alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila sendo eventualmente halogenados;

25 B representa:

(i) um grupamento alquila não substituído, saturado apresentando dois átomos de carbono (CH_2-CH_2), ou

(ii) um grupamento alceno não substituído, apresentando dois átomos de carbono ($\text{CH}=\text{CH}$),

seus estereoisômeros (diastereoisômeros, enantiômeros), puros ou em mistura, misturas racêmicas, isômeros geométricos, tautômeros, sais, hidratos, solvatos, formas sólidas assim como suas misturas.

5 2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que X5 representa um grupamento –OR5, com R5 designando um radical alquila cuja referida cadeia carbonada é ligada a um substituinte -COOR12.

10 3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que X5 é escolhido entre os grupamentos: -OC(CH₃)₂COOR12, -OCH(CH₂CH₃)COOR12, -O(CH₂)₃C(CH₃)₂COOR12, -OCH(C₆H₅)COOR12 e -OCH₂COOR12.

4. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa um grupamento carbonila C=O.

15 5. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa um grupamento –CHOR11, com R11 escolhido entre um átomo de hidrogênio, um grupamento metila, etila, isopropila, ciclo-hexilmetila, benzila, iodobenzila e piridinilmetila.

20 6. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que A representa um grupamento C=N-O-R11, com R11 escolhido entre um átomo de hidrogênio e um grupamento metila.

7. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₄.

25 8. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados pelo fato de que o ciclo II é substituído pelo ciclo I na posição C₅.

9. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizados pelo fato de que X1 se encontra em *para* em relação à posição do ciclo II.

10. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizados pelo fato de que X1 é escolhido entre um grupamento trifluorometila, um átomo de bromo, um grupamento metilóxi, um grupamento metiltio e um grupamento trifluorometóxi e um átomo de hidrogênio.

11. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos X3, X4, X6 e X7 designa um átomo de halogênio.

12. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizados pelo fato de que X3 e X4 são idênticos e correspondem aos átomos de halogênio.

13. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizados pelo fato de que X3 e X4 são idênticos e correspondem aos átomos de cloro ou de flúor.

14. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, caracterizados pelo fato de que pelo menos um dos grupamentos X3, X4, X6 e X7 designa um átomo de halogênio, e o(s) grupamento(s) permanecendo entre X3, X4, X6 e X7 designa(m) um(dos) átomo(s) de hidrogênio.

15. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que X4 e/ou X6 designa(m) um grupamento alquila.

16. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que X4 e X6 são dois grupamentos metila, e X3, X7 são átomos de hidrogênio.

17. Compostos de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizados pelo fato de que eles são escolhidos entre:

- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-

- propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 5
- o 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila
 - o ácido 2-(4-(3-(4-iodobenzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;
- 10
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)butanóico;
- 15
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 20
- o 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2,2-dimetilpentanoato de metila;
 - o ácido 5-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2,2-dimetilpentanóico;
 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acetato de terciobutila;
- 25
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)acético;
 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-fenilacetato de etila;

- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-fenilacético;
- o 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- 5 - o ácido 2-(2-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- o 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(3-cloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 10 - o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoico;
- 15 - o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acetato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético;
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)acético;
- 20 - o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenóxi)acético;
- o 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanoato de terciobutila;
- 25 - o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)butanóico;
- o ácido 2-(2-fluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)butanóico;
- o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-

- fenóxi)butanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)butanóico;
 - o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-
- 5 fenóxi)acetato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)acético;
 - o 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-
- 10 fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2-bromo-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)-propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)-
- fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)-
- 15 propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(piridin-3-ilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)-
- fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
- il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-etóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
- 20 il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(ciclo-hexilmetóxi)-3-(5-(4-(trifluorometil)-
- fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)-
- 25 propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-
- il)-propil)fenóxi)-2-;
- o 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-
- il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;

- o ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- 5 - o ácido 2-(2,6-dimetil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(hidróxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(metóxiimino)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 10 - o 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(4-(3-(5-(4-bromofenil)tien-2-il)-3-oxopropil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;
- 15 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-(5-(4-(metiltio)fenil)tien-2-il)-3-oxopropil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-isopropoxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 20 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltiofeno-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de terciobutila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-feniltien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 25 - o 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofeno-2-il)propil)fenóxi) propanoato de terciobutila;
- o ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofeno-2-il)propil)fenóxi)propanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-

- il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-diclorofenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o ácido 2-(2,3-difluoro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 5
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,3-difluorofenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-butanoato de terciobutila;
- 10
- o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-butanóico;
 - o 2-metil-2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)propanoato de terciobutila;
 - o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 15
- o 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-acetato de terciobutila;
 - o ácido 2-(4-(3-oxo-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-fenóxi)acético;
- 20
- o ácido 2-(4-(3-(benzilóxi)--3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2-fluorofenóxi)butanóico;
 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)fur-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 25
- o ácido 2-(4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico;
 - o ácido 2-(4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)-2,6-dimetilfenóxi)-2-metilpropanóico;

- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-oxo-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- 5 - o 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- o 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanoato de etila;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-hidróxi-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-10 2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico;
- o ácido 2-(2,3-dicloro-4-(3-metóxi-3-(5-(4-(trifluorometóxi)fenil)tien-2-il)propil)fenóxi)-2-metilpropanóico.

18. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizados pelo fato de serem a título de
15 medicamentos.

19. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender, em um suporte aceitável sobre o plano farmacêutico, pelo menos um composto tal como foi definido nas reivindicações 1 a 17, eventualmente em associação com um ou vários outros princípios ativos
20 terapêuticos e/ou cosméticos.

20. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender, em um suporte aceitável sobre o plano farmacêutico, pelo menos um composto tal como foi definido em uma das reivindicações 1 a 17 em associação com um ou vários compostos selecionados na lista abaixo:

- 25 - um anti-diabético,
- a insulina,
- uma molécula hipolipemiante e/ou hipocolesterolemiantes,
- um agente anti-hipertensor ou hipotensor,
- um agente anti-plaquetário,

- um agente anti-obesidade,
 - um agente anti-inflamatório,
 - um agente anti-oxidante,
 - um agente utilizado para o tratamento de insuficiência
- 5 cardíaca,
- um agente utilizado para o tratamento de insuficiência
- coronária,
- um agente anticanceroso,
 - um anti-asmático,
- 10 - um corticóide utilizado para o tratamento das patologias da
- pele
- um vasodilatador e/ou um agente antiisquêmico.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento de complicações

15 associadas à síndrome metabólica, da insulino-resistência, dislipidemias, aterosclerose, doenças cardiovasculares, obesidade, hipertensão, doenças inflamatórias, isquemia cerebral, doenças auto-imunes, patologias neurodegenerativas ou cânceres.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

20 19 ou 20, caracterizada pelo fato de ser para tratar os fatores de risco cardiovascular ligados às desregulações do metabolismo lipídico e/ou glicídico.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento da diabete.

25 24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento das dislipidemias.

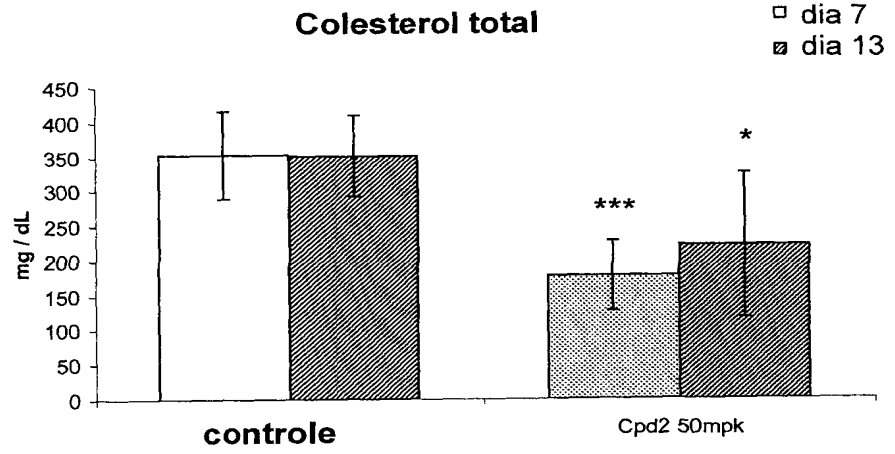


Figura 1-1

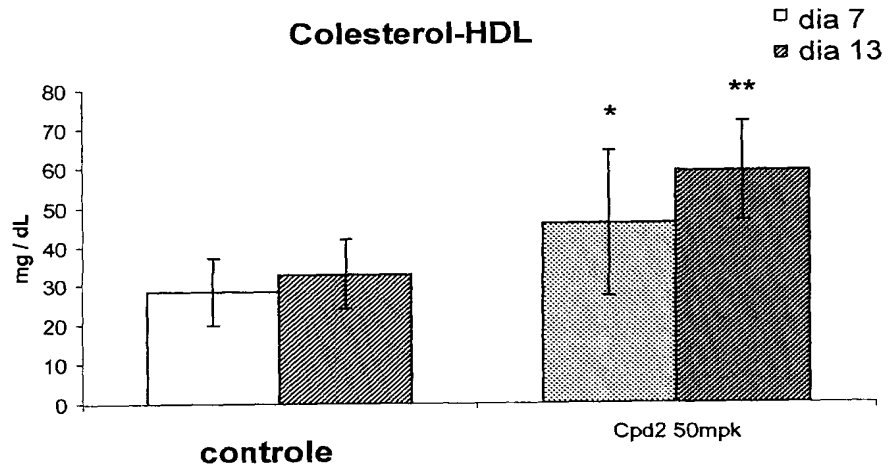


Figura 1-2

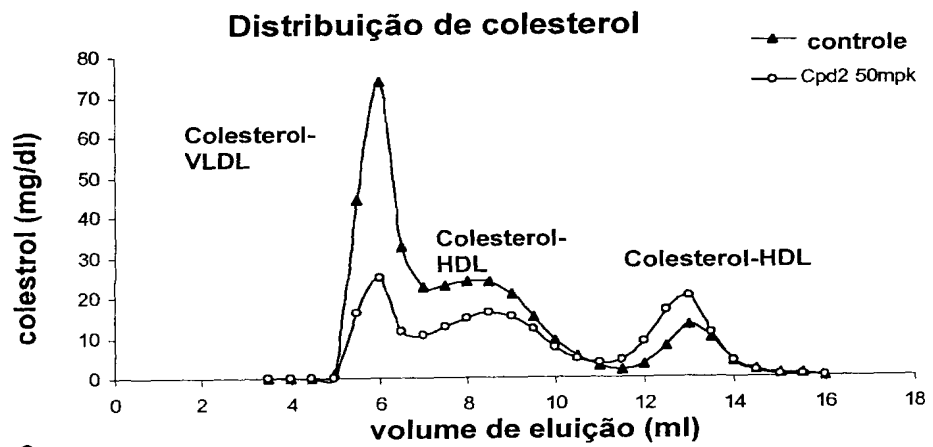


Figura 1-3

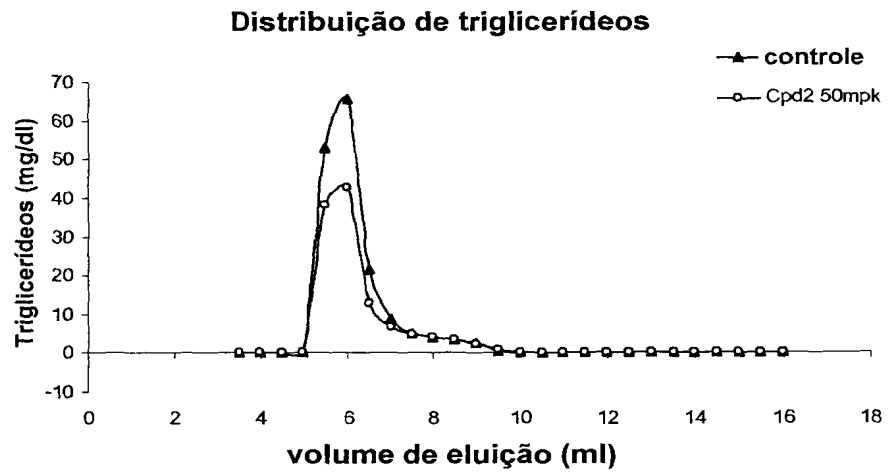


Figura 1-4

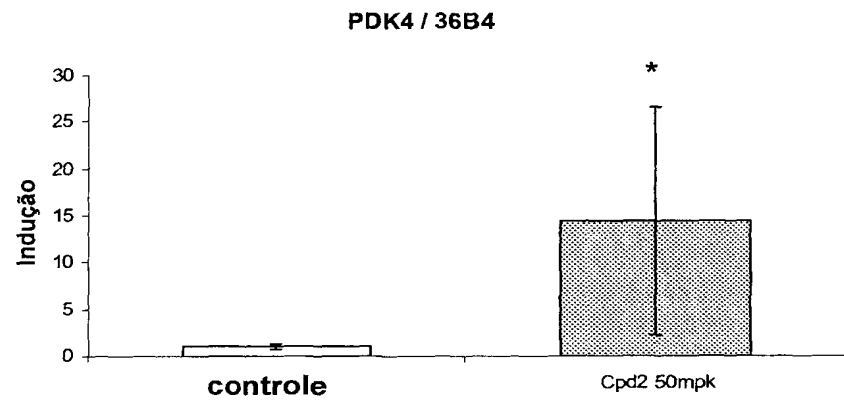


Figura 1-5

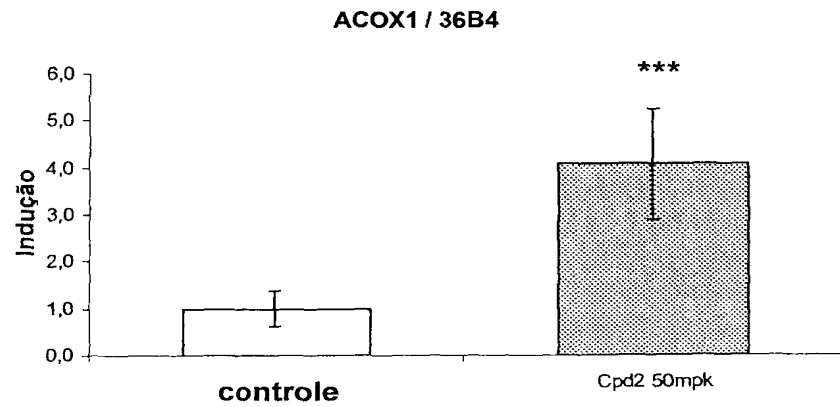


Figura 1-6

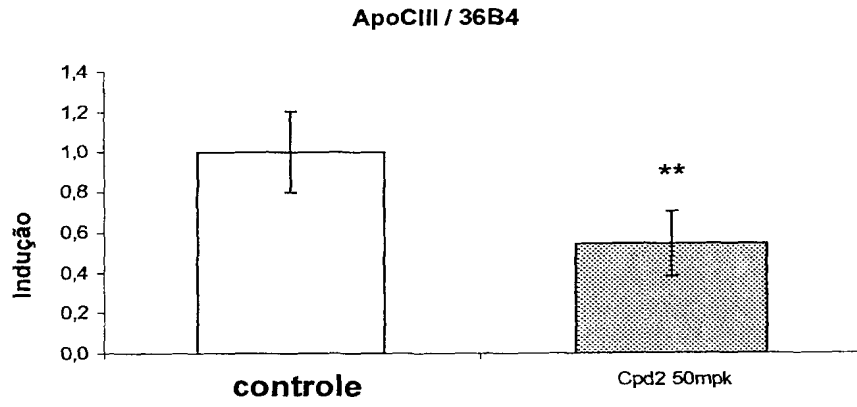


Figura 1-7

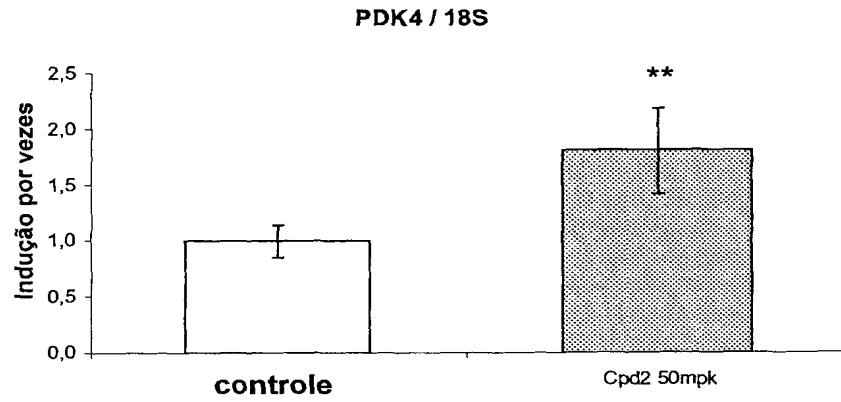


Figura 1-8

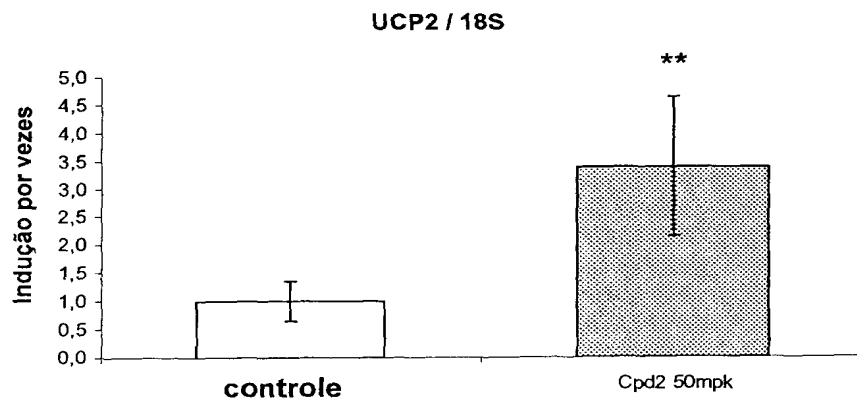


Figura 1-9

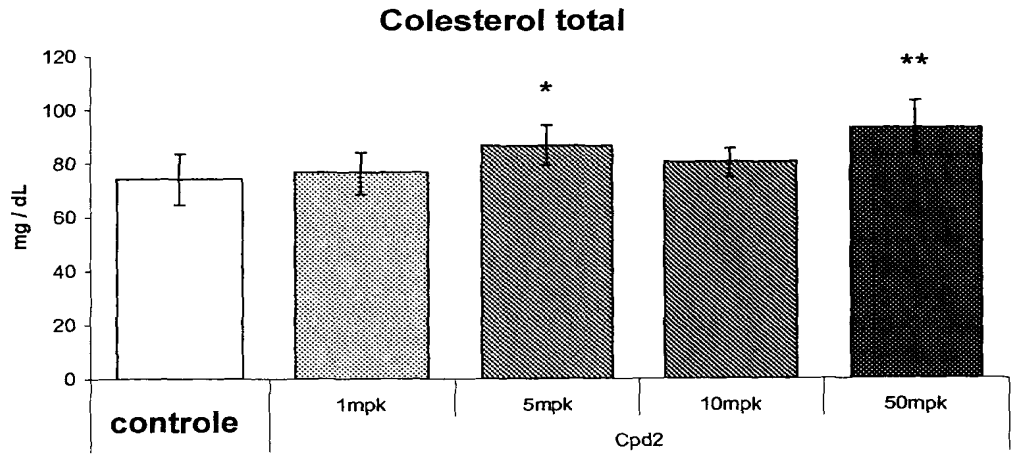


Figura 2-1

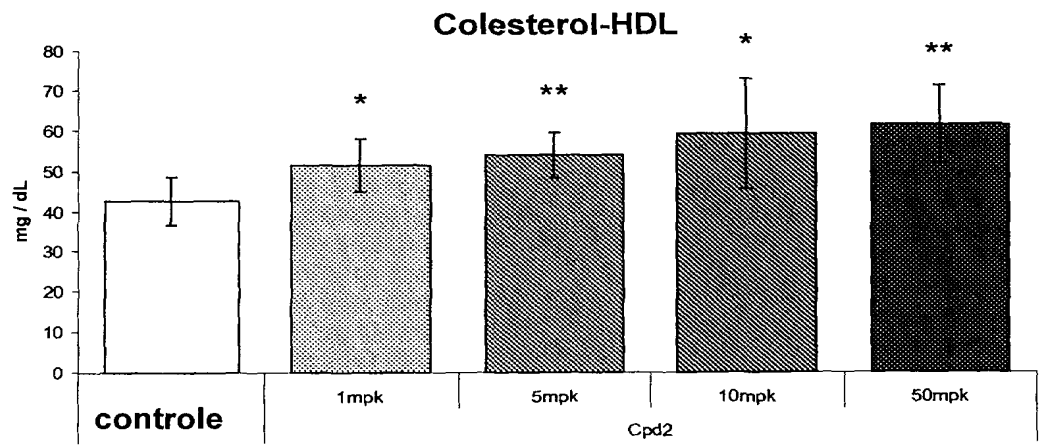


Figura 2-2

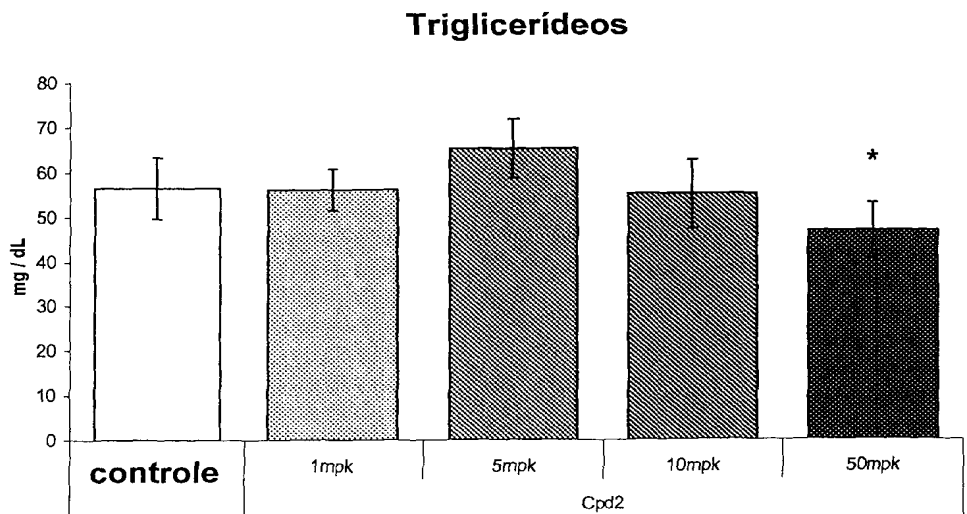


Figura 2-3

Ácidos graxos livres

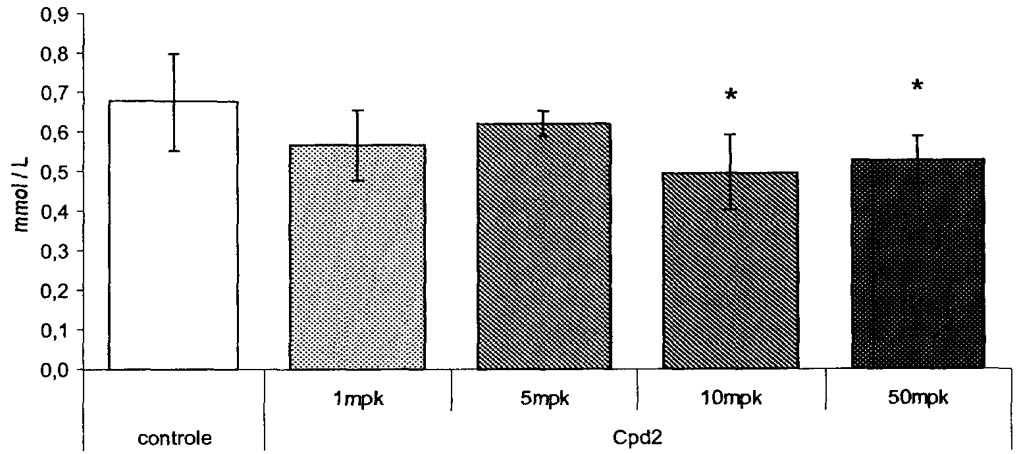


Figura 2-4

PDK4

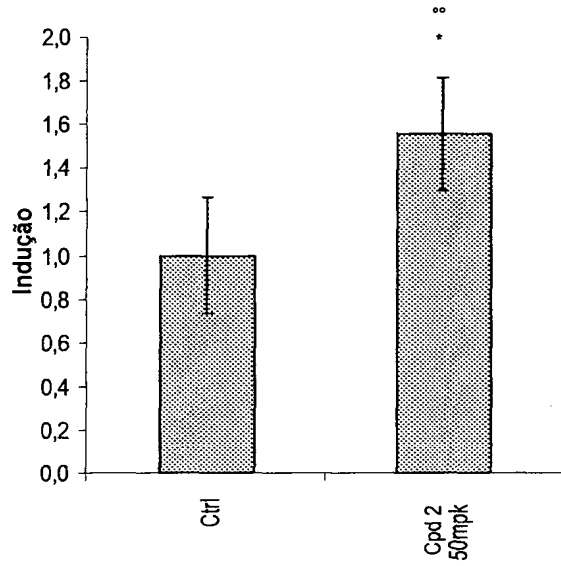


Figura 2-5

UCP2

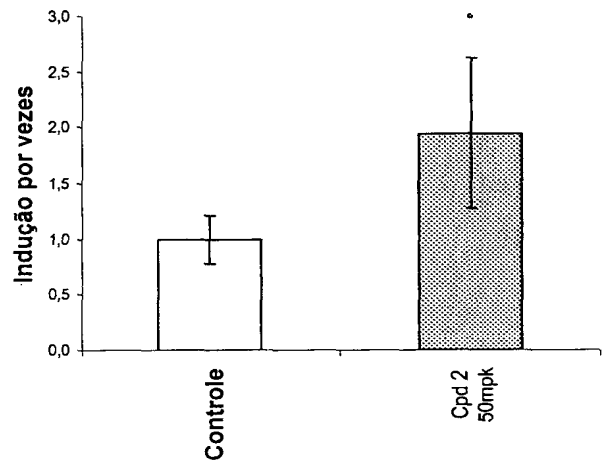


Figura 2-6

Colesterol total

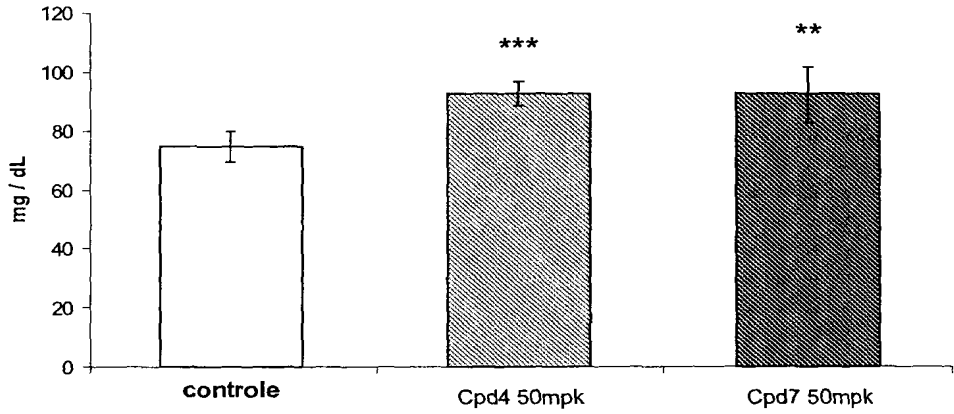


Figura 3-1

Colesterol-HDL

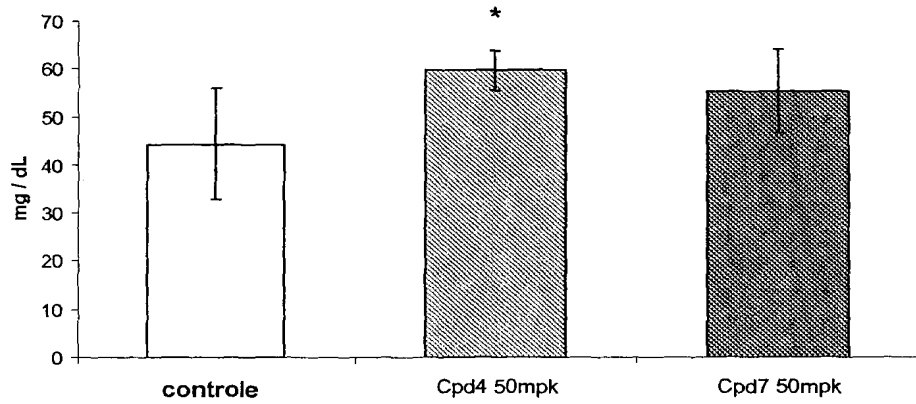


Figura 3-2

Distribuição do colesterol

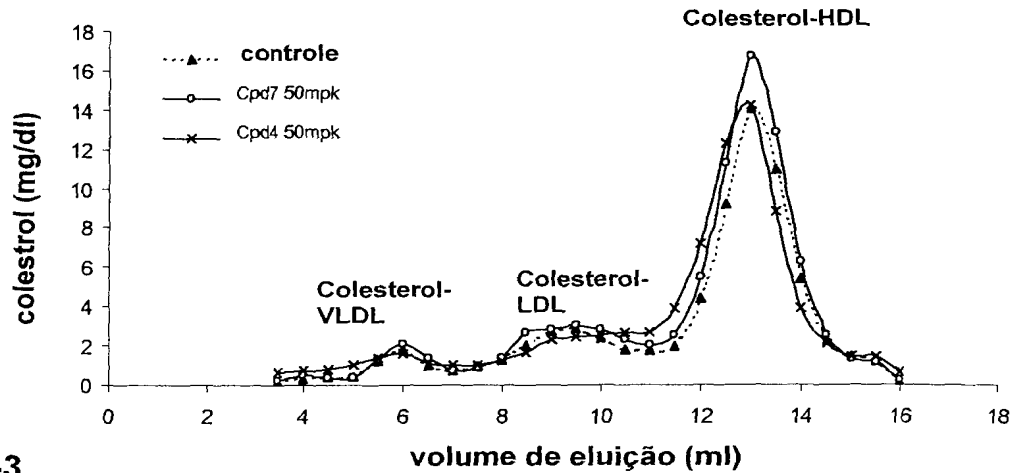


Figura 3-3

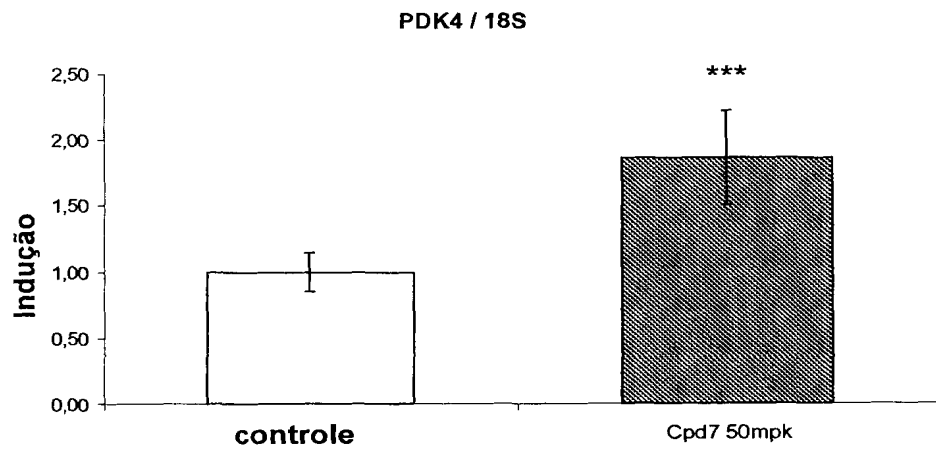


Figura 3-4

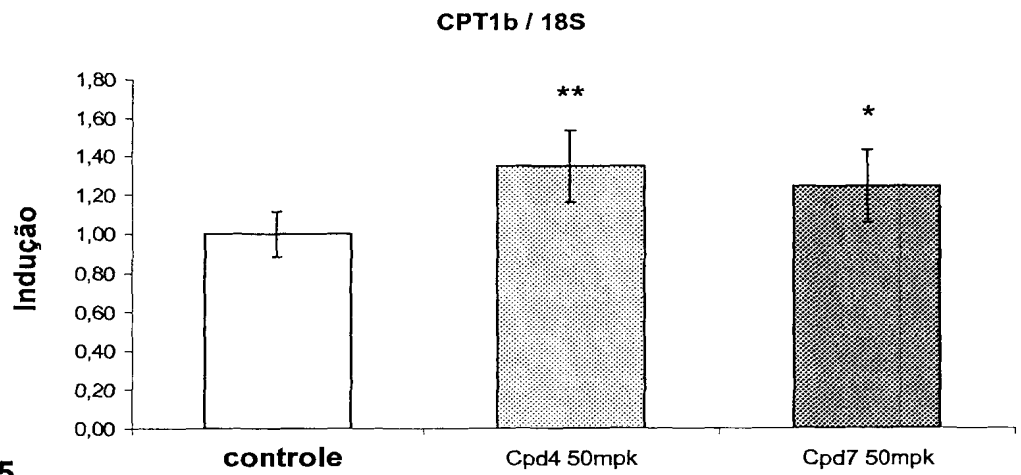


Figura 3-5

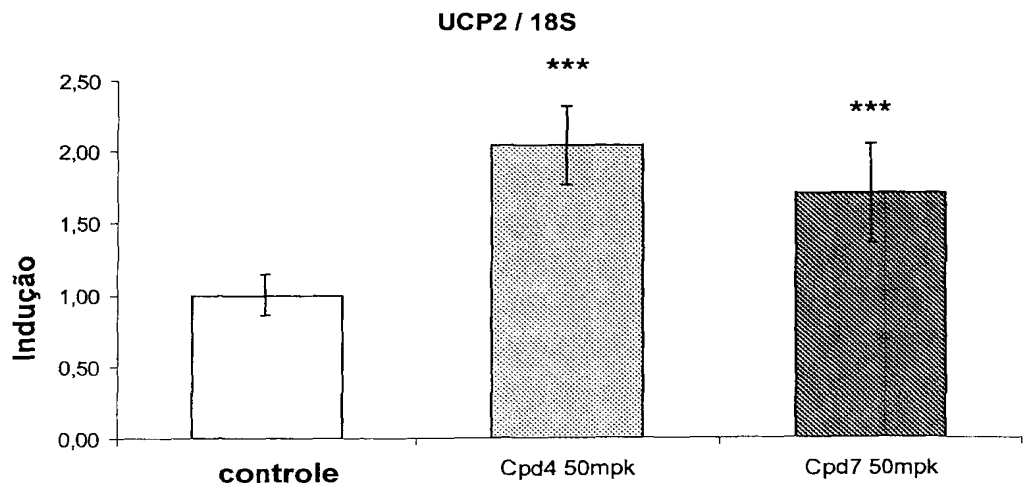


Figura 3-6

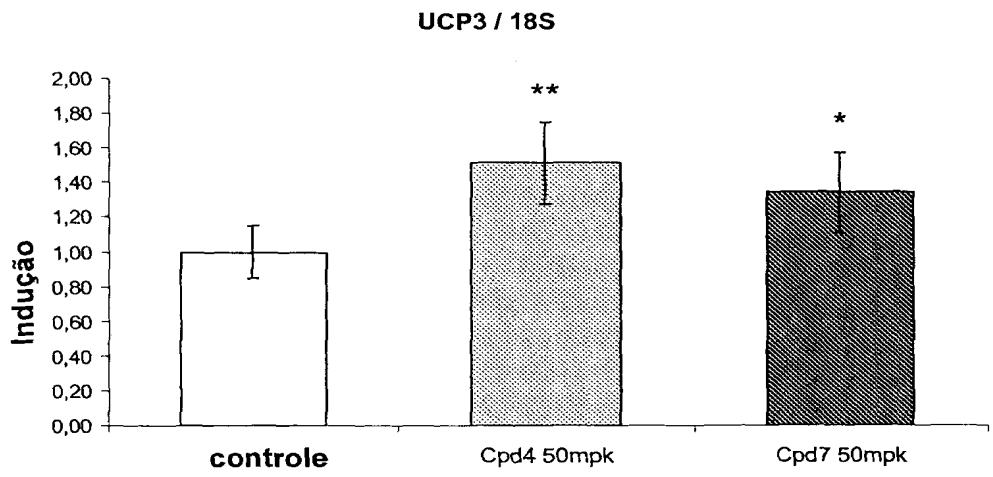


Figura 3-7

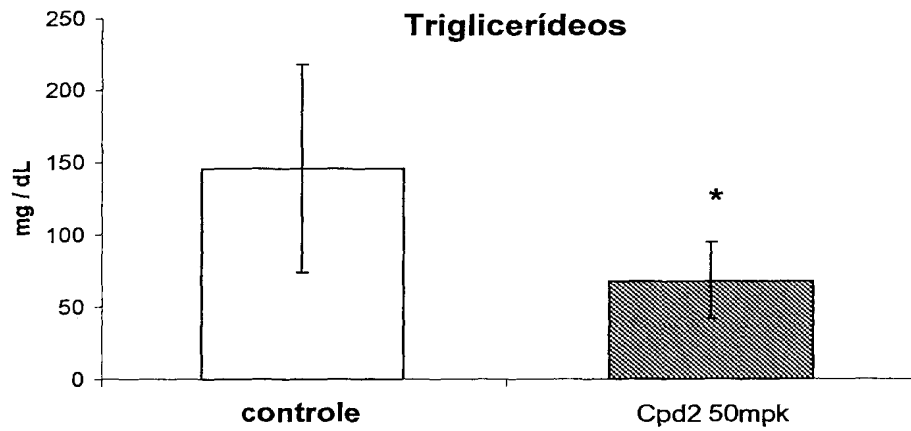


Figura 4-1

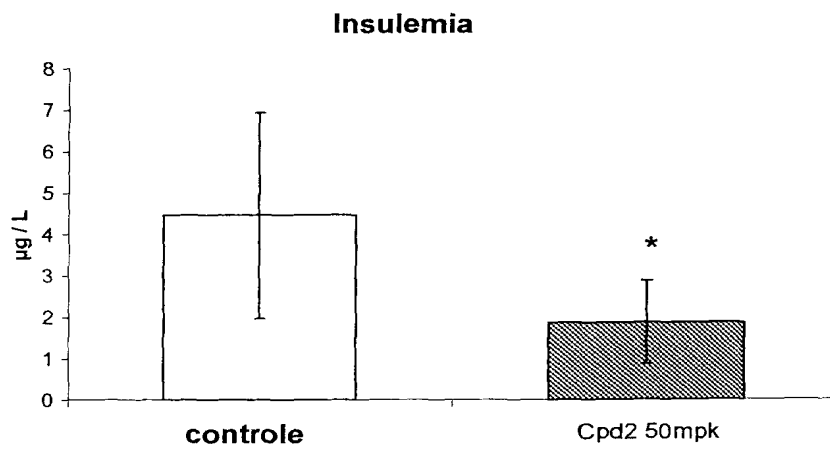


Figura 4-2

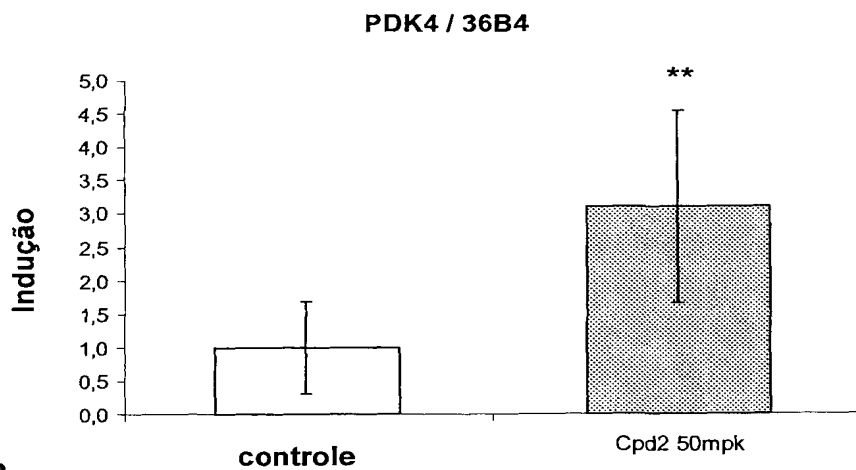


Figura 4-3

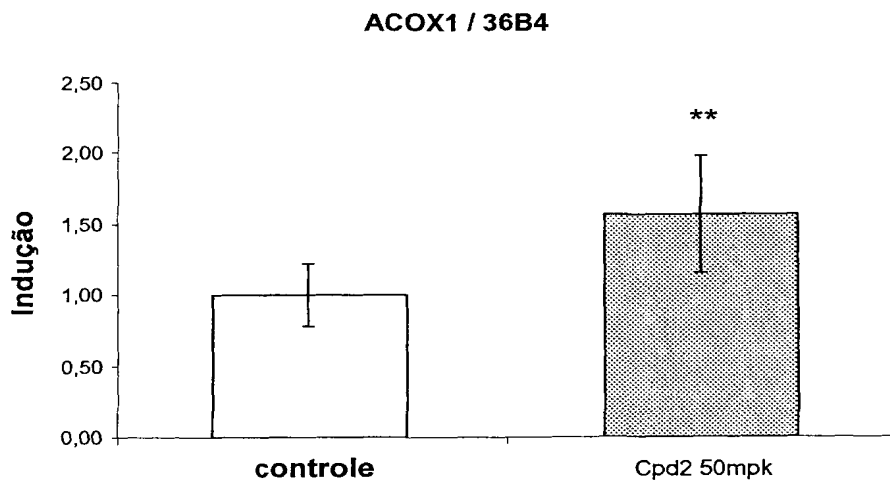


Figura 4-4

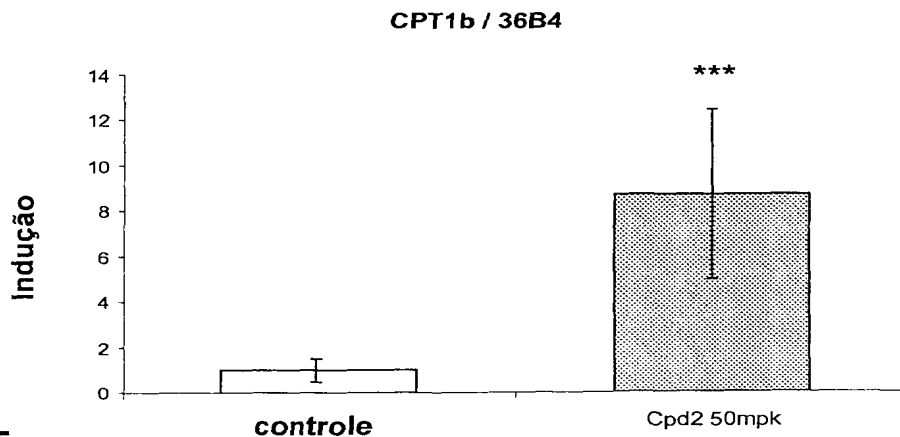


Figura 4-5

PDK4 / 18S

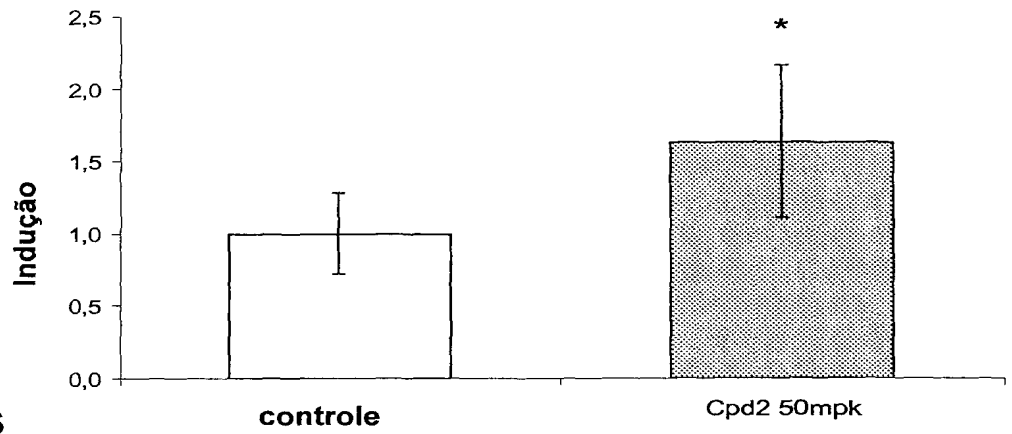


Figura 4-6

UCP3 / 18S

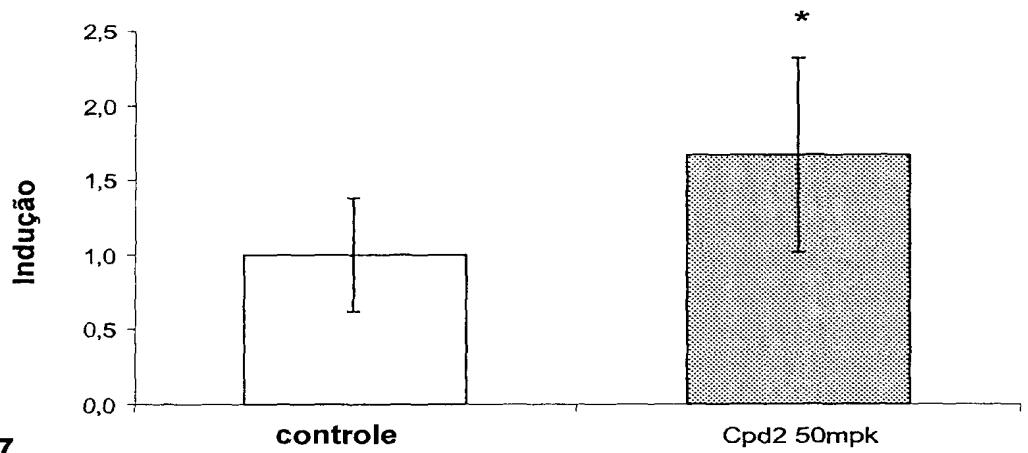


Figura 4-7

β-oxidação de ácidos graxos

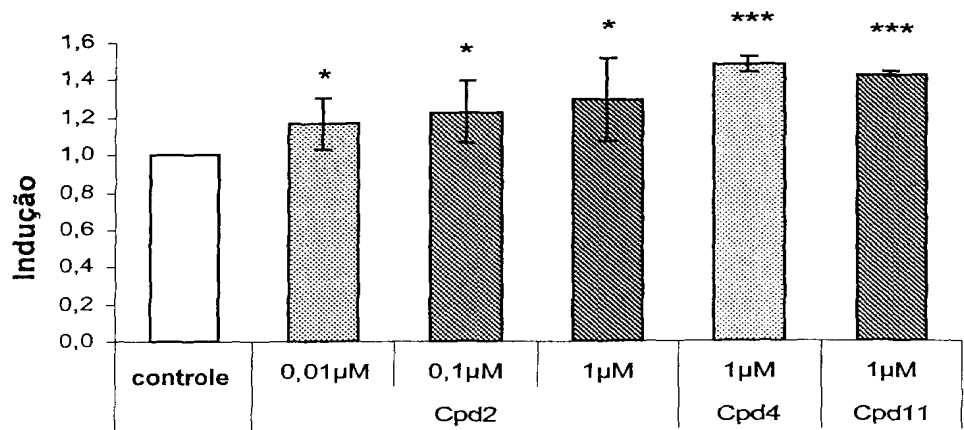


Figura 5

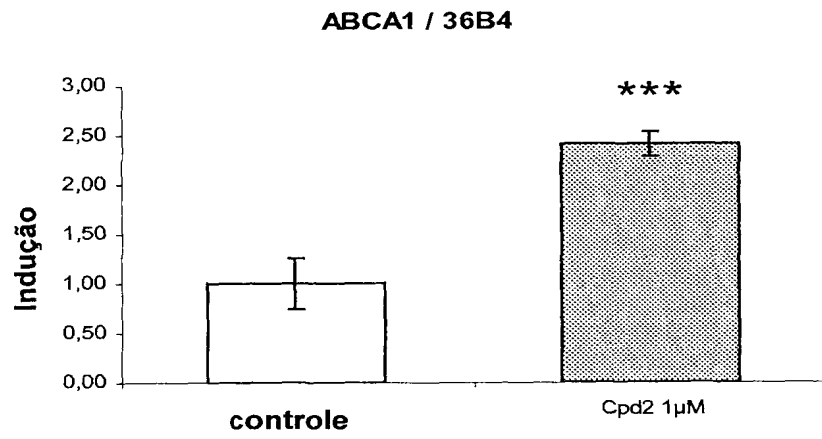


Figura 6-1

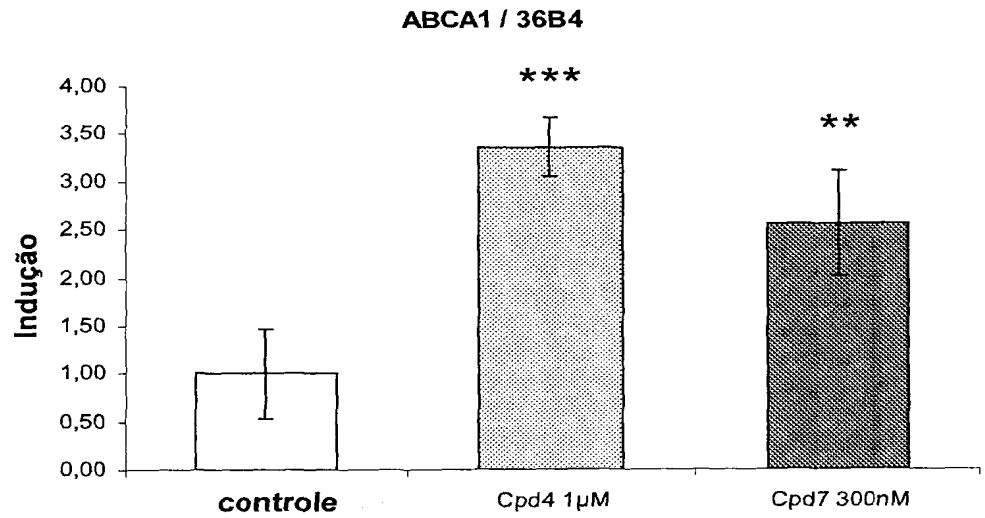


Figura 6-2

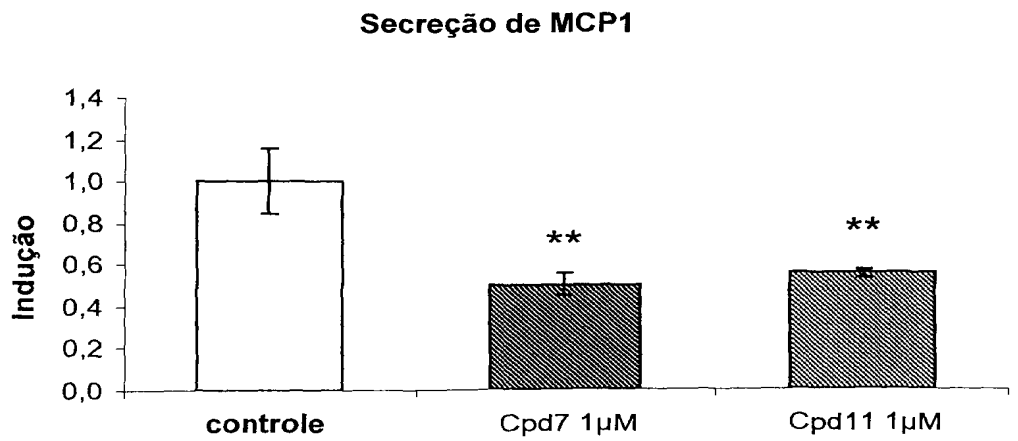


Figura 7-1

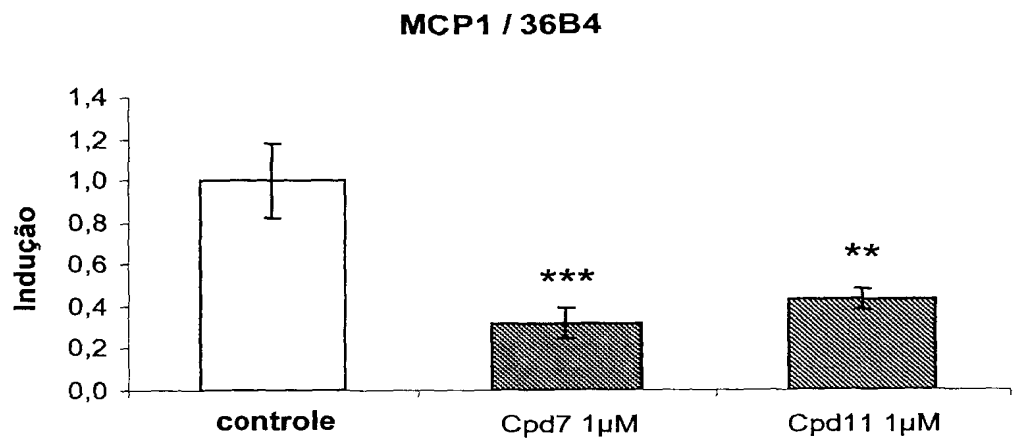


Figura 7-2

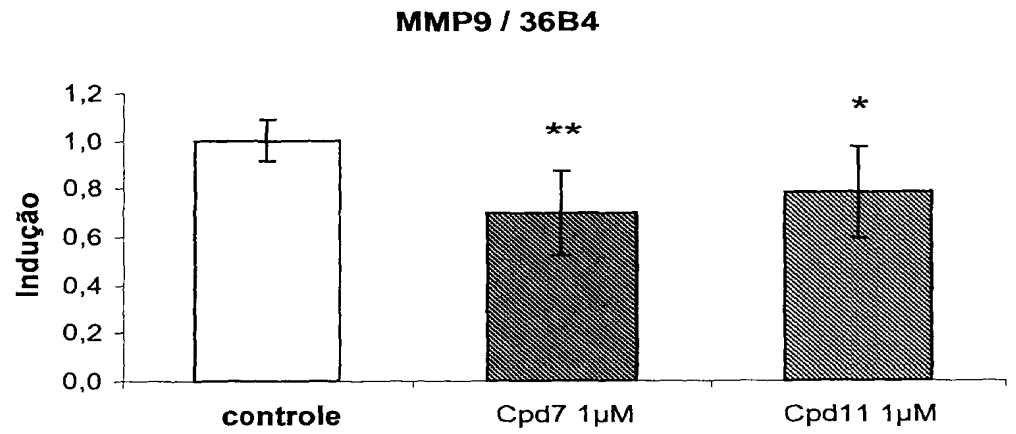


Figura 7-3

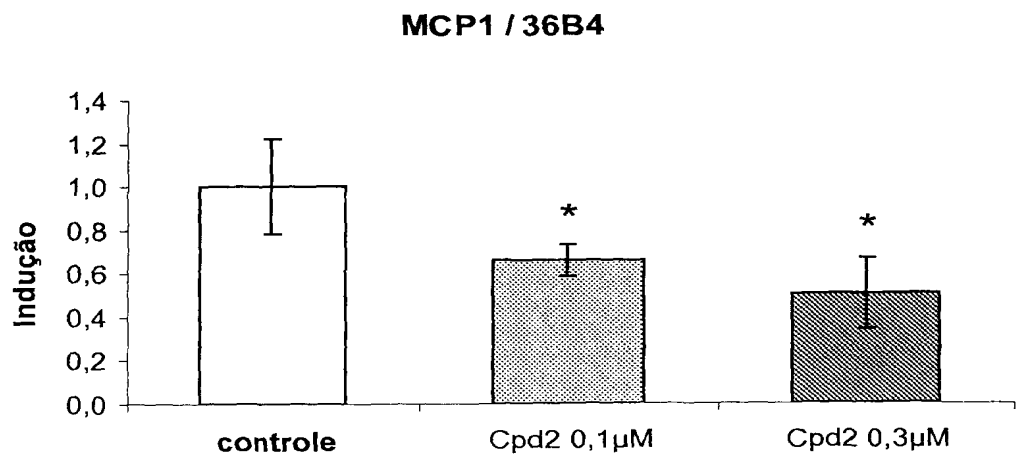


Figura 7-4

RESUMO**"COMPOSTOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**

A presente invenção refere-se aos compostos derivados de 3-fenil-1-(tien-2-il)propano-1-ona substituídos, às composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, bem como suas aplicações terapêuticas, notadamente nos domínios da saúde humana e animal.