

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

(21) **PI0711695-0 A2**

(22) Data de Depósito: 17/04/2007
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*

A61P 1/18
A61P 3/06
A61P 3/10
A61K 31/55
C07D 223/16

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOAZEPIN-ÓXI-ACÉTICO COMO AGONISTAS DE PPAR-DELTA UTILIZADOS PARA O AUMENTO DE HDL-C, LDL-C INFERIOR E COLESTEROL INFERIOR

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2006 US 60/793,001

(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V

(72) Inventor(es): Keith T. Demarest, Kuo Gee-Hong, Lan Shen, Patricia Pelton, Songfeng Lu, Yan Zhang

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066772 de 17/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121432de 25/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOAZEPIN-ÓXI-ACÉTICO COMO AGONISTAS DE PPAR-DELTA UTILIZADOS PARA O AUMENTO DE HDL-C, LDL-C INFERIOR E COLESTEROL INFERIOR. A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (1) úteis como agonistas de PPAR. São também descritas composições farmacêuticas e métodos de tratar uma ou mais condições incluindo, porém não limitadas a, diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, obesidade, e outros distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídeo e complicações de homeostase de energia destes, utilizando compostos da invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOAZEPIN-ÓXI-ACÉTICO COMO AGONISTAS DE PPAR-DELTA UTILIZADOS PARA O AUMENTO DE HDL-C, LDL-C INFERIOR E COLESTEROL INFERIOR**".

5 REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos 60/793.001, depositado em 18 de abril de 2006, o qual é incorporado por referência aqui em sua totalidade.

10 DECLARAÇÃO CONSIDERANDO PESQUISA OU DESENVOLVIMENTO FEDERALMENTE PATROCINADO

A pesquisa e desenvolvimento da invenção descrita abaixo não foi federalmente patrocinada.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) são considerados ser sensores metabólicos que regulam a expressão de genes envolvidos na homeostasia de glicose e lipídeo. Eles são membros da superfamília de receptor nuclear de heterodímeros de RXR e são fatores de transcrição ativados por ligante. Agonistas dos subtipos PPAR α (*por exemplo*, Gemfibrozil) e PPAR α (*por exemplo*, Avandia®) são utilizados para o tratamento de dislipidemias e diabetes, respectivamente. Cada receptor tem uma distribuição tecidual distinta com PPAR α mostrando expressão mais elevada no fígado, PPAR α em tecido adiposo e PPAR γ tendo a distribuição mais ampla sendo ubiqüamente expresso em rato adulto (Braissant e outro, 1996) e em seres humanos, a expressão foi encontrada em muitos tecidos diferentes envolvidos no metabolismo de lipídeo incluindo fígado, rim, adiposo abdominal e músculo esquelético (Auboeuf e outro, 1997).

Recentemente, ligantes potentes para PPAR δ foram publicados permitindo um melhor entendimento de sua função no metabolismo de lipídeo (Barak e outro, 2002; Oliver e outro, 2001; Tanaka e outro, 2003; Wang e outro, 2003). O efeito principal destes compostos em camundongos db/db (Leibowitz e outro, 2000) e macacos reso obesos (Oliver e outro, 2001) foi um aumento do colesterol de lipoproteína de densidade elevada (HDL-C) e

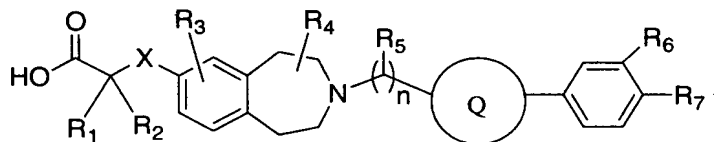
uma diminuição em triglicerídeos com pequeno efeito sobre glicose (embora níveis de insulina tenham sido diminuídos em macacos). HDL-C serve para remover colesterol de células periféricas através de um processo chamado transporte de colesterol reverso. A etapa primária e limitante de taxa, que é
5 uma transferência de colesterol e fosfolípidos celulares para o componente de apolipoproteína A-I de HDL, é mediada pelo transportador A1 de cassete de ligação de ATP (ABCA1) (Lawn e outro, 1999). Ativação de PPAR δ parece aumentar HDL-C através da regulação transcricional de ABCA1 (Oliver e outro, 2001). Portanto, por indução de mRNA de ABCA1 em macrófagos,
10 agonistas de PPAR δ podem aumentar níveis de HDL-C em pacientes e remover o excesso de colesterol de macrófagos carregados de lipídeo, um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento de lesão aterosclerótica. Esta deve ser uma terapia alternativa aos fármacos de estatina, que mostram pequeno efeito sobre HDL-C e principalmente diminuem LDL-C ou aos fibratos,
15 os únicos agonistas de PPAR α comercializados, tendo baixa potência e induzindo apenas elevações de HDL-C modestas. Além disso, como os fibratos, agonistas de PPAR δ têm o potencial também de reduzir triglicerídeos, um fator de risco adicional para doença cardiovascular.

Exemplos de agonistas de PPAR delta conhecidos variadamente
20 úteis para hiperlipidemia, diabetes, ou aterosclerose incluem L-165041 (Leibowitz e outro, 2000) e GW501516 (Oliver e outro, 2001). Existe uma necessidade contínua para novos agonistas de PPAR delta. Existe uma outra necessidade para novos agonistas de PPAR delta que aumentam HDL-C, LDL-C inferior, e/ou colesterol inferior. Existe uma outra necessidade para novos
25 agonistas de PPAR delta para o tratamento de diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, obesidade, e outros distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídeo e complicações de
30 homeostasia de energia destes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula

(I):



Fórmula (I)

em que:

5 X é uma ligação covalente, O, ou S;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

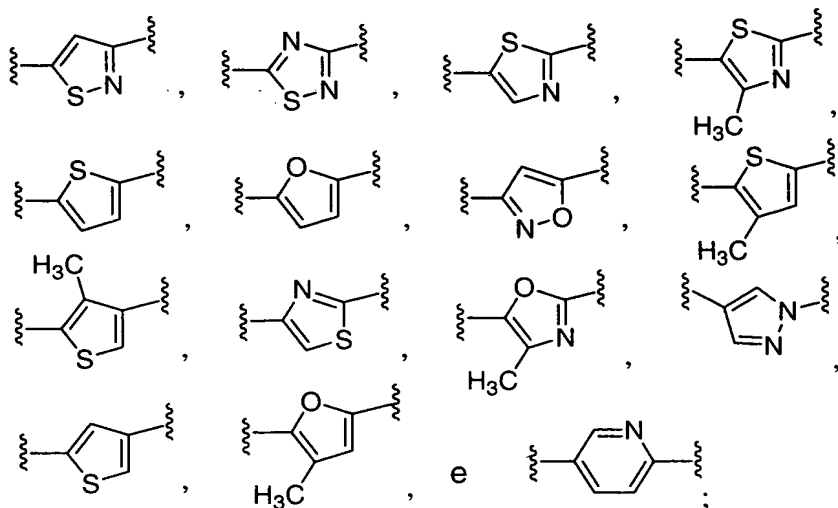
10 R₃ é H;

R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈alquila, C₃₋₇cicloalquila, C₃₋₇cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₇cicloalquilóxi-C₁₋₄alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀arila, heteroarila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

15 R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

20 n é 1; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

A presente invenção é também direcionada às composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos da Fórmula (I), e ao uso de tais compostos e composições para tratar uma condição diretamente ou indiretamente mediada por PPAR delta.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como utilizados aqui, os seguintes termos sublinhados destinam-se a ter os seguintes significados:

"C_{a-b}" (onde *a* e *b* são números inteiros) refere-se a um radical contendo de *a* a *b* átomos de carbono inclusive. Por exemplo, C₁₋₃ denota um radical contendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono.

"Alquila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou cíclica, ramificado saturado ou insaturado derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de um alcano, alceno ou alcina origem. Grupos alquila típicos incluem, porém não estão limitados a, metila; etilas tais como etanila, etenila, etinila; propilas tais como propan-1-ila, propan-2-ila, ciclopropan-1-ila, prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-ila, cicloprop-1-en-1-ila; cicloprop-2-en-1-ila, prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, etc.; butilas tais como butan-1-ila, butan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, 2-metil-propan-2-ila, ciclobutan-1-ila, but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, but-

1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila, etc.; e similares. Onde níveis específicos de saturação são pretendidos, a nomenclatura "alcanila", "alquenila" e/ou "alquinila" é utilizada, como definido abaixo. Em modalidades preferidas, os grupos alquila são (C_1-C_6) alquila, com (C_1-C_3) sendo particularmente preferido. Alquila cíclica pode ser, por exemplo, C_{3-10} alquila; preferivelmente, cicloalquila é C_{3-7} cicloalquila.

"Alcanila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou cíclica, ramificado saturado derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de um alcano origem. Grupos alcanila típicos incluem, porém não estão limitados a, metanila; etanila; propanilas tais como propan-1-ila, propan-2-ila, ciclopropan-1-ila, etc.; butanilas tais como butan-1-ila, butan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, 2-metil-propan-2-ila, ciclobutan-1-ila, etc.; e similares. Em modalidades preferidas, os grupos alcanila são (C_{1-8}) alcanila, com (C_{1-3}) sendo particularmente preferido.

"Alquenila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou cíclica, ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de um alceno origem. O radical pode ser na conformação cis ou trans em torno da(s) ligação(ções) dupla(s). Grupos alquenila típicos incluem, porém não estão limitados a, etenila; propenilas tais como prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-ila, prop-2-en-2-ila, cicloprop-1-en-1-ila; cicloprop-2-en-1-ila; butenilas tais como but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, etc.; e similares.

"Alquinila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou cíclica, ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de uma alcina origem. Grupos alquinila típicos incluem, porém não estão limitados a, etinila; propinilas tais como prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, etc.; butinilas tais como but-1-in-1-ila, but-1-in-

3-ila, but-3-in-1-ila, etc.; e similares.

"Heteroalquila" e "heteroalcanila" referem-se ao radical alquila ou alcanila, respectivamente, em que um ou mais átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogênio necessariamente associados) são independentemente substituídos com os mesmos ou diferentes heteroátomos (incluindo qualquer hidrogênio necessário ou outros átomos). Heteroátomos típicos para substituir o(s) átomo(s) de carbono incluem, porém não estão limitados a, N, P, O, S, Si, etc. Heteroátomos preferidos são O, N e S. Desse modo, radicais heteroalcanila podem conter um ou mais dos mesmos ou diferentes grupos heteroatômicos, incluindo, a título de exemplo e não de limitação, epóxi ($-O-$), epidióxi ($-O-O-$), tioéter ($-S-$), epiditio ($-SS-$), epoxitio ($-O-S-$), epoxiimino ($-O-NR'-$), imino ($-NR'-$), biimino ($-NR'-NR'-$), azino ($=N=N=$), azo ($-N=N-$), azóxi ($-N-O-N-$), azimino ($-NR'-N=N-$), fosfano ($-PH-$), λ^4 -sulfano ($-SH_2-$), sulfonila ($-S(O)_2-$), e similares, onde cada R' é independentemente hidrogênio ou (C_1-C_6) alquila.

"Arila" refere-se a um radical hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono único de um sistema de anel aromático origem. Grupos arila típicos incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de aceantrileno, ace-naftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, penta-feno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, e similares. Em modalidades preferidas, o grupo arila é (C_{5-20}) arila, com (C_{5-10}) sendo particularmente preferido. Grupos arila particularmente preferidos são grupos fenila e naftila.

"Arilalquila" refere-se a um grupo alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio, ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal, é substituído com um radical arila. Grupos arilalquila típicos incluem, porém não estão limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, 2-naftiletan-1-ila, naftobenzila,

2-naftofeniletan-1-ila e similares. Onde porções de alquila específicas são pretendidas, a nomenclatura arilalcanila, arilalquenila e/ou arilalquinila é utilizada. Em modalidades preferidas, o grupo arilalquila é (C_{6-26}) arilalquila, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_{1-6}) e a porção arila é (C_{5-20}). Em modalidades particularmente preferidas o grupo arilalquila é (C_{6-13}), por exemplo, a porção de alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_{1-3}) e a porção arila é (C_{5-10}). Grupos arilalquila ainda mais preferidos são fenilalcanilas.

"Alcanilóxi" refere-se a um radical alcóolico hidrocarboneto monovalente, de cadeia linear ou cíclica, ramificado saturado, derivado pela remoção do átomo de hidrogênio do oxigênio de hidróxido do álcool. Grupos alcanilóxi típicos incluem, porém não estão limitados a, grupos metanilóxi; etanilóxi; propanilóxi tais como propan-1-ilóxi ($CH_3CH_2CH_2O-$), propan-2-ilóxi ($(CH_3)_2CO-$), ciclopropan-1-ilóxi, etc.; grupos butanilóxi tais como butan-1-ilóxi, butan-2-ilóxi, 2-metil-propan-1-ilóxi, 2-metil-propan-2-ilóxi, ciclobutan-1-ilóxi, etc.; e similares. Em modalidades preferidas, os grupos alcanilóxi são grupos (C_{1-8}) alcanilóxi, com (C_{1-3}) sendo particularmente preferido.

"Heteroarila" refere-se a um radical heteroaromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de um sistema de anel heteroaromático origem. Grupos heteroarila típicos incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, e similares. Em modalidades preferidas, o grupo heteroarila é uma heteroarila de 5–20 membros, com heteroarila de 5–10 membros sendo particularmente preferida.

"Cicloeteroalquila" refere-se a um radical alquila monocíclico ou bicíclico saturado ou insaturado em que um átomo de carbono é substituído com N, O ou S. Em certas modalidades especificadas a cicloeteroalquila pode conter até quatro heteroátomos independentemente selecionados do gru-

po consistindo em N, O e S. Porções de cicloeteroalquila típicas incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, e similares. Em modalidades preferidas, a cicloeteroalquila é uma cicloeteroalquila de 3-6

5 membros.

"Cicloeteroalcanila" refere-se a um radical alcanila monocíclico ou bicíclico saturado em que um átomo de carbono é substituído com N, O ou S. Em certas modalidades especificadas a cicloeteroalcanila pode conter até quatro heteroátomos independentemente selecionados do grupo consis-

10 tindo em N, O e S. Porções de cicloeteroalcanila típicas incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, e similares. Em modalidades preferidas, a cicloeteroalcanila é uma cicloeteroalcanila de 3-6 membros.

"Cicloeteroalquenila" refere-se a um radical alquenila monocíclico ou bicíclico saturado em que um átomo de carbono é substituído com N, O ou S. Em certas modalidades especificadas a cicloeteroalquenila pode conter até quatro heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em N, O e S. Porções de cicloeteroalquenila típicas incluem, porém não estão limitados a, radicais derivados de imidazolina, pirazolina, pirrolina, indolina, pirano, e similares. Em modalidades preferidas, a cicloetero-

15 alcanila é uma cicloeteroalcanila de 3-6 membros.

20

O termo "substituído" refere-se a um radical em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada qual independentemente substituídos com o(s) mesmo(s) ou diferente(s) substituinte(s). Substituintes típicos incluem,

25 porém não estão limitados a, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -O-OR, -SR, -S⁻, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OH)₂, -C(O)R, -C(O)X, -C(S)R, -C(S)X, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR e -C(NR)NRR, onde cada X é independentemente

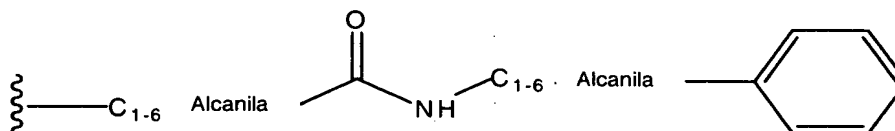
30 um halogênio (preferivelmente -F, -Cl ou -Br) e cada R é independentemente -H, alquila, alcanila, alquenila, alquinila, alquilideno, alquilidina, arila, arilalquila, arilheteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila ou heteroaril-heteroal-

quila, como definido aqui. Substituintes preferidos incluem hidróxi, halogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcanilóxi, alcanilóxi fluorinado, alquila fluorinada, C₁₋₈ alquiltio, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalcanilóxi, nitro, amino, C₁₋₈alquilamino, C₁₋₈ dialquilamino, C₃₋₈cicloalquilamino, ciano, carbóxi, C₁₋₇alcaniloxicarbonila, C₁₋₇ alquilcarbonilóxi, formila, carbamoíla, fenila, aroíla, carbamoíla, amidino, (C₁₋₈ alquilamino)carbonila, (arilamino)carbonila e aril(C₁₋₈alquil)carbonila.

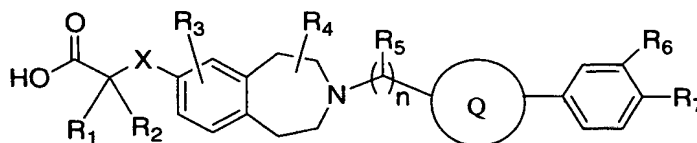
Com referência aos substituintes, o termo "independentemente" significa que quando mais do que um de tal substituinte for possível, tais substituintes podem ser os mesmos ou diferentes um do outro.

Em qualquer estrutura que contém o símbolo ξ , cujo símbolo designa a(s) localização(ções) da(s) valência(s) aberta(s) onde a estrutura parcial liga-se ao restante da molécula.

Em toda esta descrição, a porção terminal da cadeia lateral designada é descrita primeiro, seguida pela funcionalidade adjacente com respeito ao ponto de ligação. Desse modo, por exemplo, um substituinte de "fenilC₁₋₆alcanilaminocarbonilC₁₋₆alquila" refere-se a um grupo da fórmula:



A presente invenção é direcionada às composições compreendendo um composto da Fórmula (I) para uso como agonistas de PPAR delta: em que:



Fórmula (I)

em que:

X é uma ligação covalente, O, ou S;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

R₃ é H;

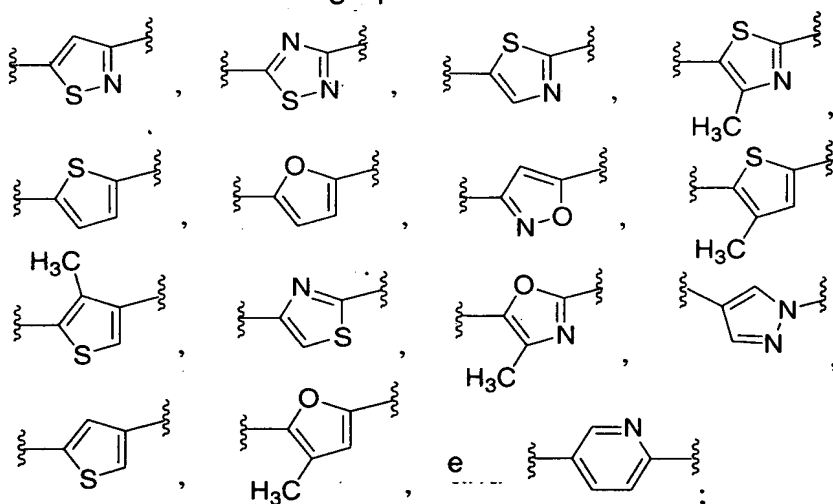
R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-8} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquila, C_{3-7} cicloalquilóxi- C_{1-4} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-4} alquila, C_{6-10} arila, heteroarila, C_{1-4} alquila substituída por halo, C_{1-4} alquila substituída por amino, C_{1-4} alquila substituída por C_{6-10} arila, C_{1-4} alquila substituída por ciano, e C_{1-4} alquila substituída por hidróxi;

R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por halo, C_{1-3} alcóxi, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo;

10

n é 1; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

15

Em particular, a presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula (I) em que:

X é O; ou

20

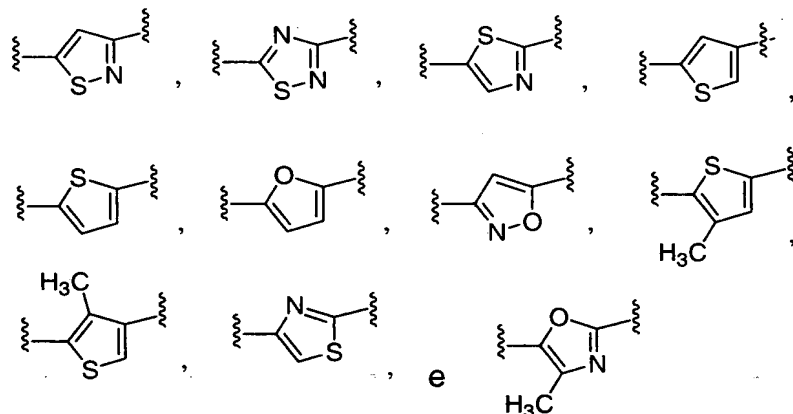
R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-5} cicloalquila, e mais particularmente R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH_3 , ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao



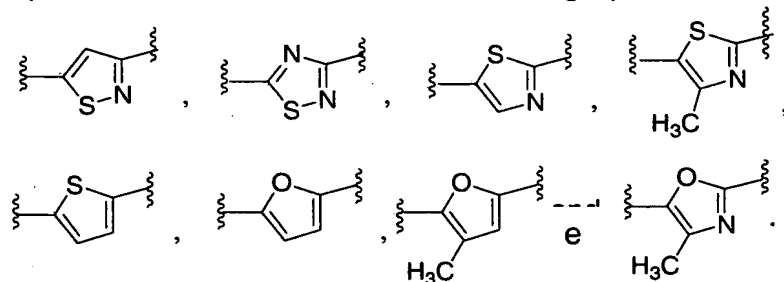
R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila, e mais particularmente R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

- 5 R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alquila substituída por halo, C_{1-3} alcóxi, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo, e mais particularmente R_6 é H e R_7 é selecionado do grupo consistindo em halo, C_{1-3} alquila substituída por halo, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo, e mais particularmente R_7 é selecionado do grupo consistindo em F, CF_3 , e $-O-CF_3$; ou
- 10

Q é selecionado do grupo consistindo em



e mais particularmente Q é selecionado do grupo consistindo em



Mais particularmente, a presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula (I) como mostrado acima em que:

- 15 X é O;

R_1 , R_2 , R_4 , e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-3} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-5} cicloalquila; e

R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alcóxi, C_{1-3} alquila substituída por halo, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo;

e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais
5 farmaceuticamente aceitáveis destes.

Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos, sais ou solvatos da Fórmula (I) como descritos aqui misturados com um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável, em que as composições podem ser
10 utilizadas para tratar uma condição diretamente ou indiretamente mediada por PPAR delta.

A presente invenção é também direcionada a um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em um indivíduo, particularmente um mamífero e mais particularmente um ser humano, cuja doença ou condi-
15 ção é afetada pela modulação de PPAR delta.

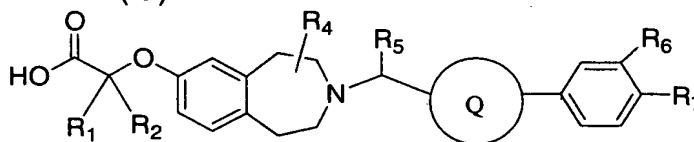
Portanto, em ainda outro aspecto, a presente invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em um mamífero cuja doença ou condição é afetada pela modulação de receptores de PPAR delta, cujo método compreende administrar a um mamífero em
20 necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato da Fórmula (I) como descrito aqui. Mais particularmente, a quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 15.000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de
25 dose de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

Em um outro aspecto, a presente invenção é direcionada a um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo em diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de
30 ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares,

Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, e obesidade, o referido método compreendendo a etapa de administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato da Fórmula (I). Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 15.000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção é direcionada a um *Kit* compreendendo em um ou mais recipientes uma quantidade da composição da Fórmula (I) eficaz para tratar ou prevenir uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo em diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, e obesidade. Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 15.000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg. Mais particularmente, a quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

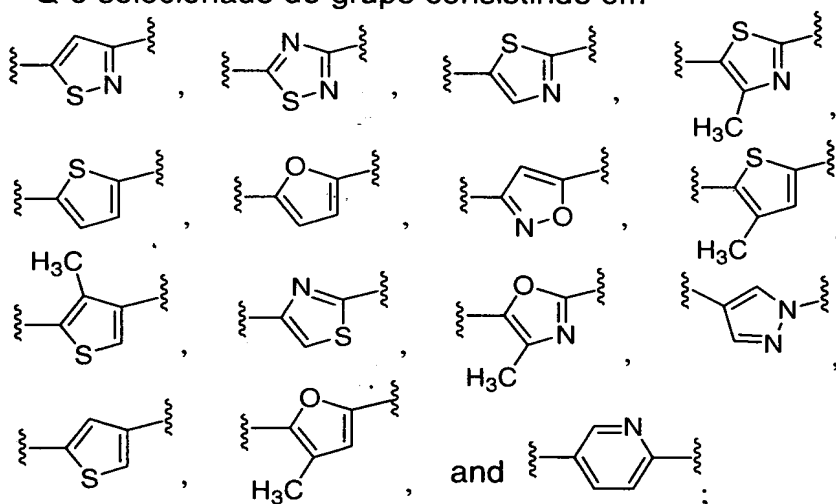
em que:

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-5} cicloalquila;

5 R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila;

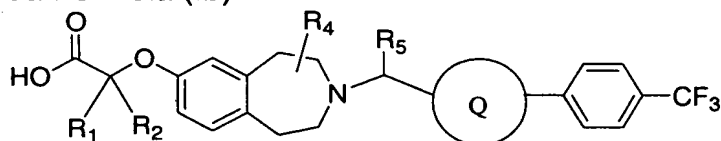
R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_{1-3} alquila, halo, e C_{1-3} alquila substituída por halo; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



10 e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

em que:

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH_3 , ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão liga-



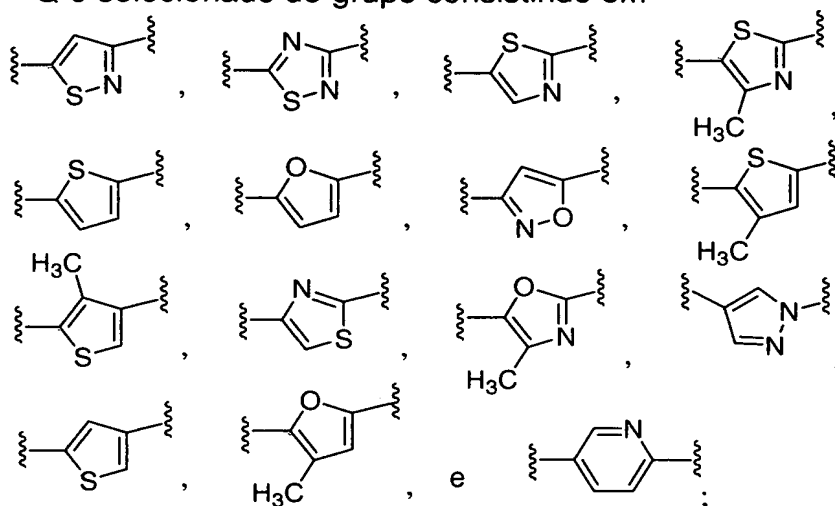
dos um ao outro podem formar

15

R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consis-

tindo em H, CH₃, e -CH₂CH₃; e

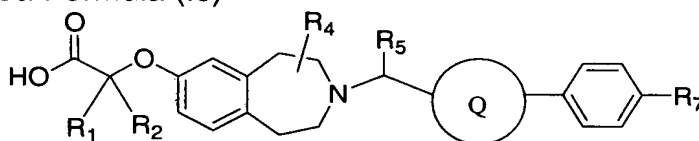
Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

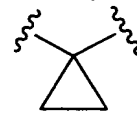
5

Em ainda outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto da Fórmula (Ic)



Fórmula (1c)

R₁, R₂, e R₄, são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH₃, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles es-

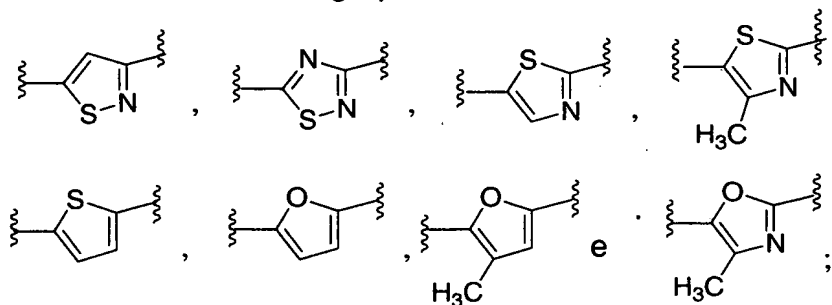


tão ligados um ao outro podem formar

R₅ é selecionado do grupo consistindo em H, CH₃, e -CH₂CH₃;

R₇ é Halo ou C₁₋₃ alquila substituída por halo; e

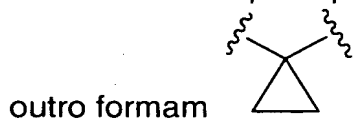
Q é selecionado do grupo consistindo em



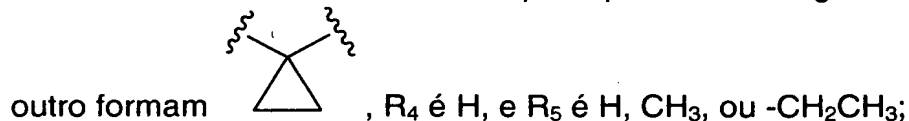
e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Em particular, a presente invenção é direcionada aos compostos da Fórmula (Ic) acima em que:

- 5 (a) R_1 ou R_2 é H;
 (b) R_1 e R_2 são ambos H;
 (c) R_1 ou R_2 é CH_3 ;
 (d) R_1 e R_2 são ambos CH_3 ;
 (e) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao

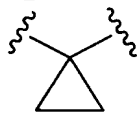


- (f) R_4 é H ou CH_3 ;
 10 (g) R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (h) R_1 ou R_2 é H e R_4 é H ou CH_3 ;
 (i) R_1 e R_2 são ambos H e R_4 é H ou CH_3 ;
 (j) R_1 ou R_2 é H e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (k) R_1 e R_2 são ambos H e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 15 (l) R_1 ou R_2 é CH_3 e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (m) R_1 e R_2 são ambos CH_3 e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (n) R_1 ou R_2 é H, R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (o) R_1 e R_2 são ambos H, R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (p) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 20 (q) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (r) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao

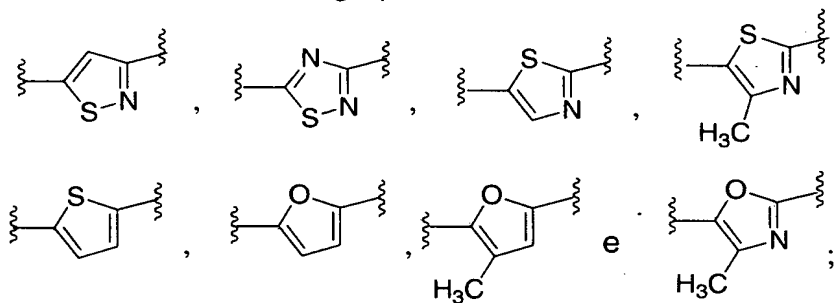


- (s) R_7 é CF_3 ;
 (t) R_7 é Cl;
 (u) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , e R_4 é H ou CH_3 ;
 (v) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , e R_4 é H ou CH_3 ;
 25 (w) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (x) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

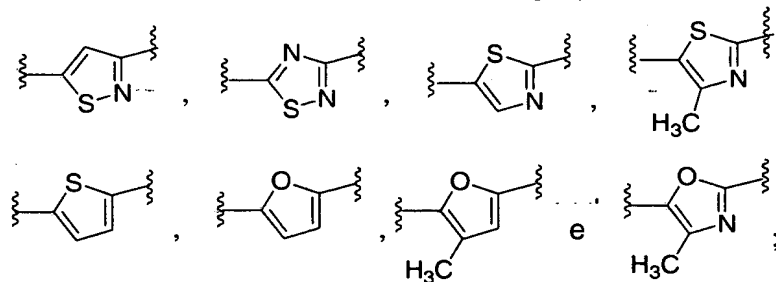
- (y) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (z) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (aa) R_1 ou R_2 é H, R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (bb) R_1 e R_2 são ambos H, R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 5 (cc) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 (dd) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(ee) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao outro formam , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

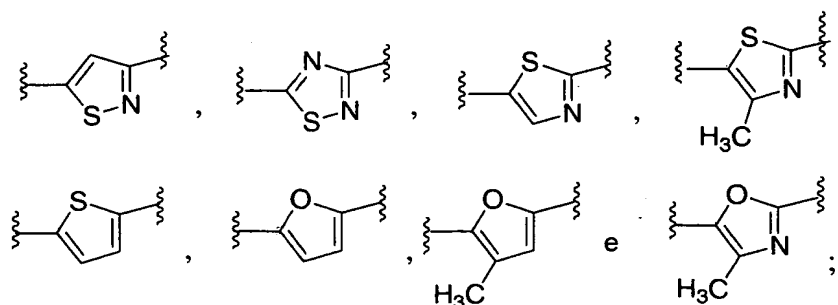
(ff) Q é selecionado do grupo consistindo em



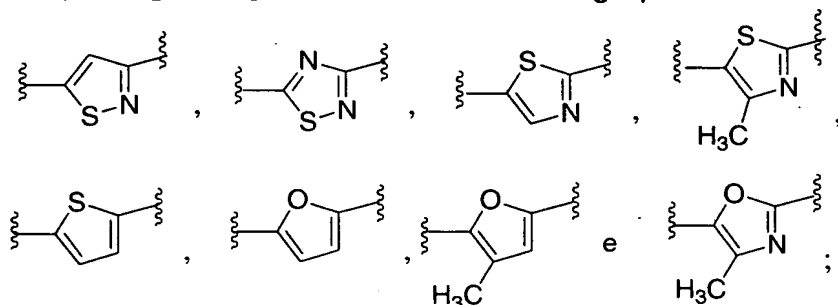
10 (gg) R_1 ou R_2 é H e Q é selecionado do grupo consistindo em



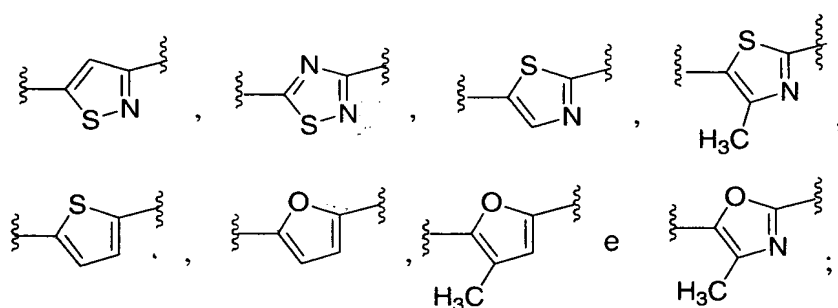
(hh) R_1 e R_2 são ambos H e Q é selecionado do grupo consistindo em



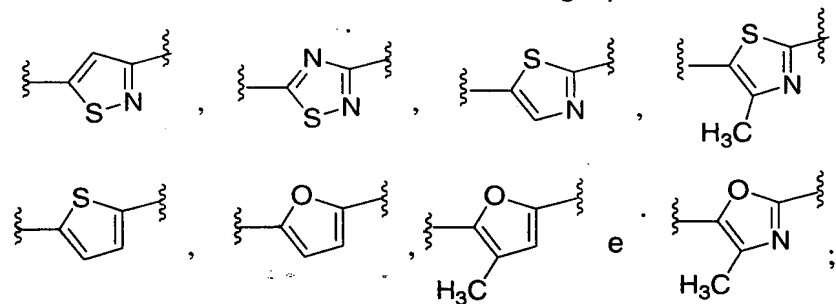
(ii) R_1 ou R_2 é CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



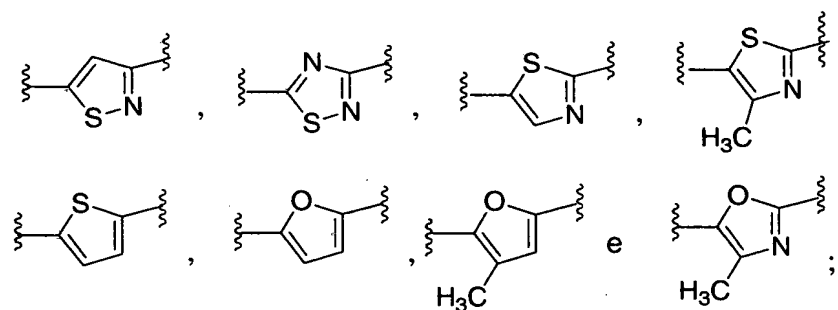
(jj) R_1 e R_2 são ambos CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



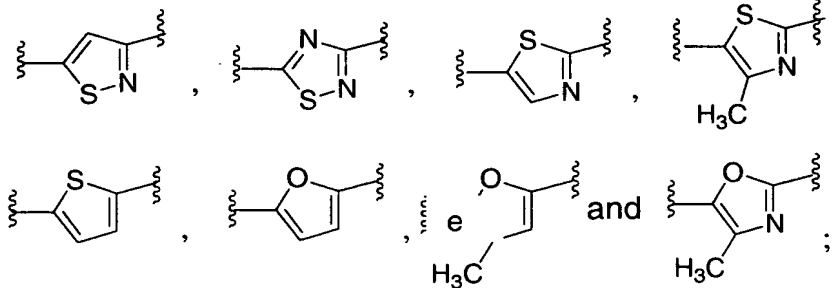
(kk) R_4 é H ou CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



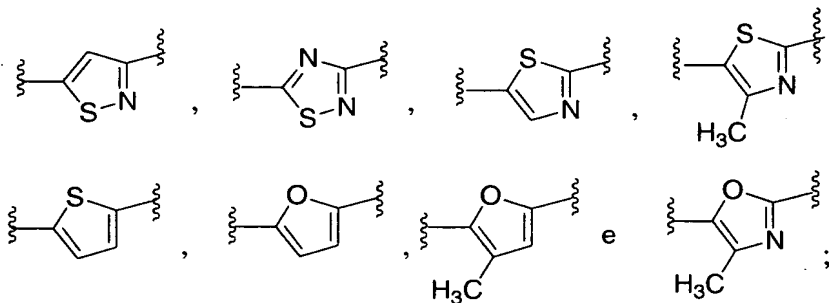
5 (ll) R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Q é selecionado do grupo consistindo em



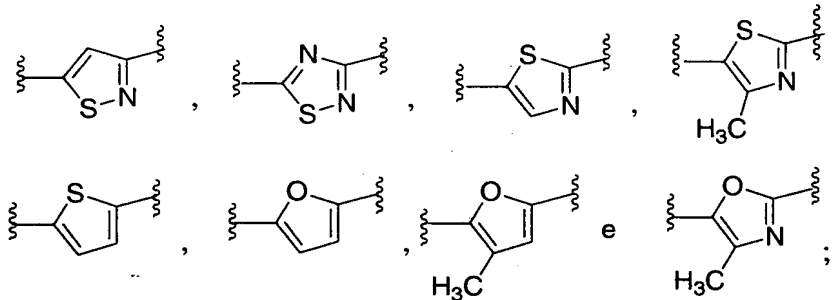
(mm) R_1 ou R_2 é H e R_4 é H ou CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



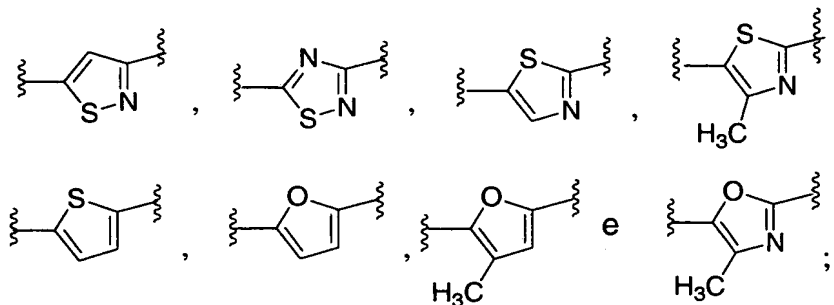
(nn) R₁ e R₂ são ambos H e R₄ é H ou CH₃ e Q é selecionado do grupo consistindo em



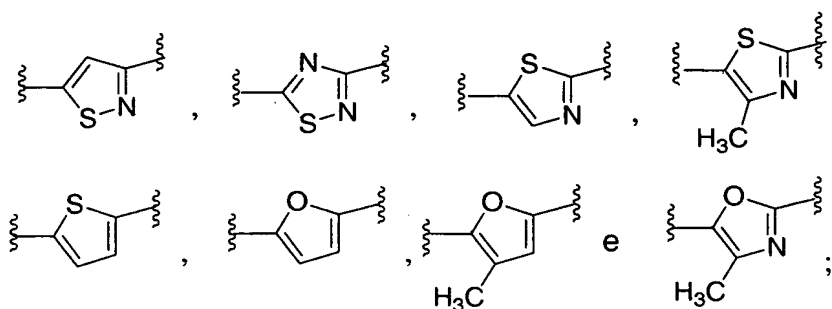
(oo) R₁ ou R₂ é H e R₅ é H, CH₃, ou -CH₂CH₃ e Q é selecionado do grupo consistindo em



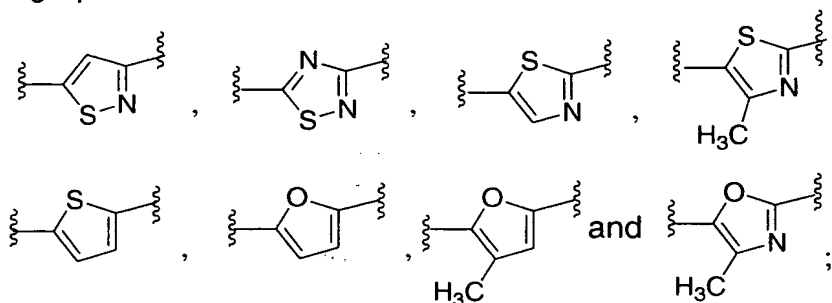
5 (pp) R₁ e R₂ são ambos H e R₅ é H, CH₃, ou -CH₂CH₃ e Q é selecionado do grupo consistindo em



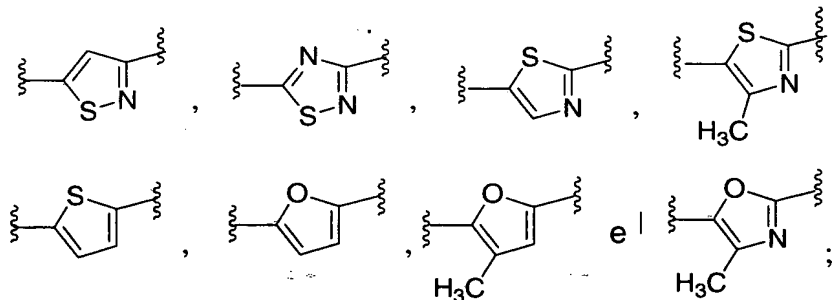
(gg) R₁ ou R₂ é CH₃ e R₅ é H, CH₃, ou -CH₂CH₃ e Q é selecionado do grupo consistindo em



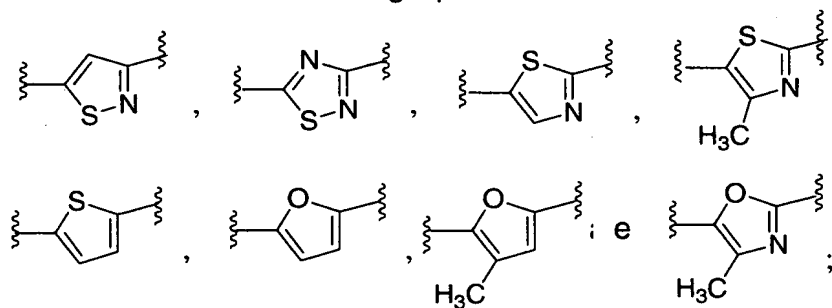
(rr) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



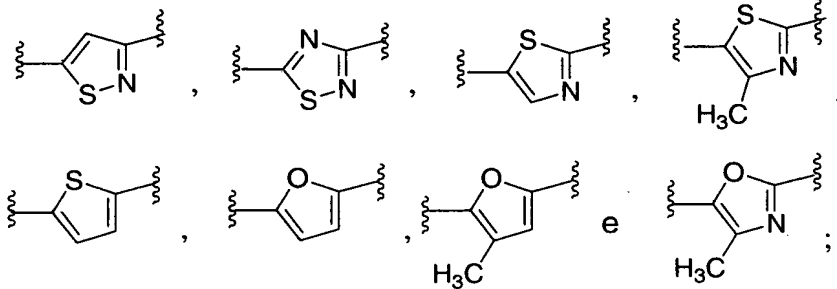
(ss) R_1 ou R_2 é H, R_4 é H, R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



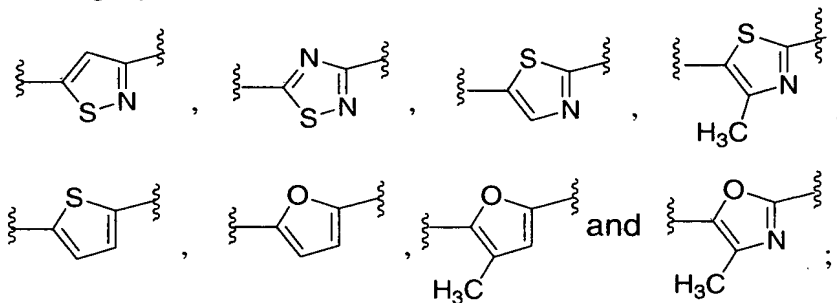
(tt) R_1 e R_2 são ambos H, R_4 é H, R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



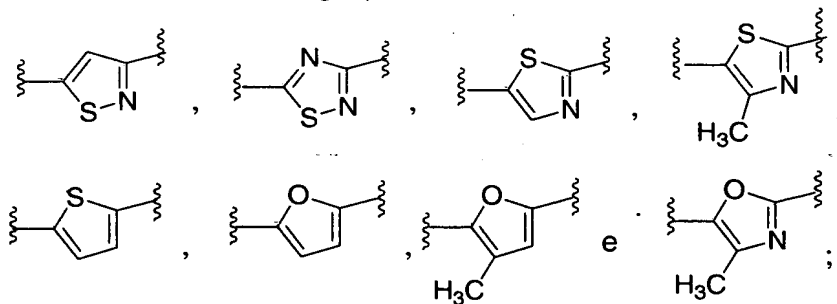
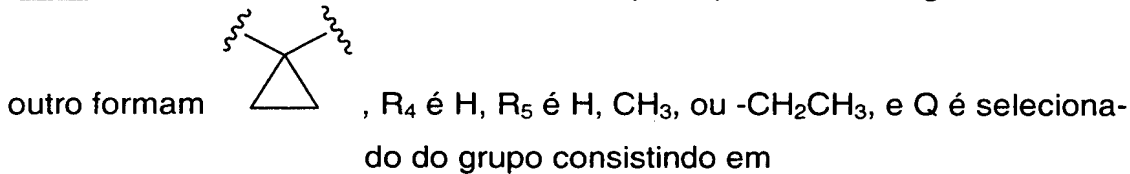
5 (uu) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



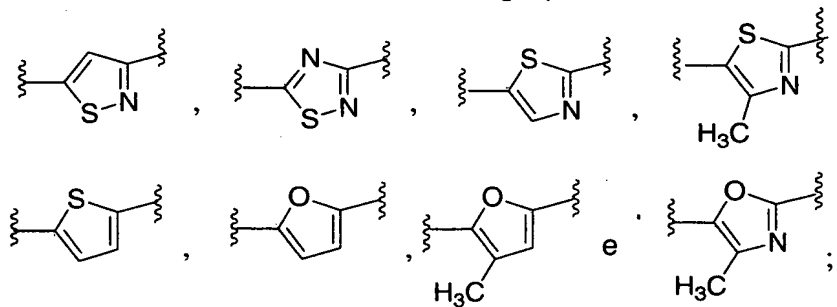
(vv) R₁ e R₂ são ambos CH₃, R₄ é H, R₅ é H, CH₃, ou -CH₂CH₃, e Q é selecionado do grupo consistindo em



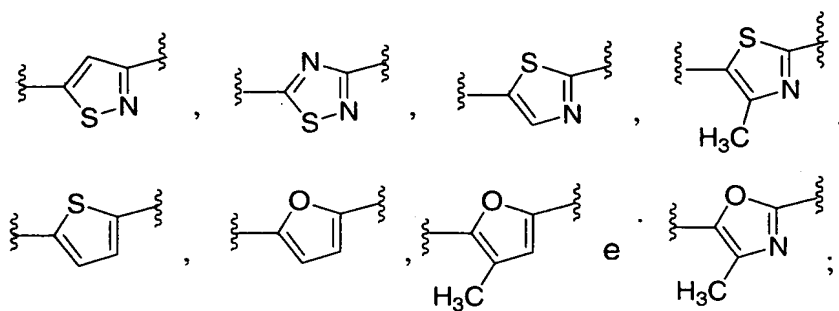
(ww) R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao



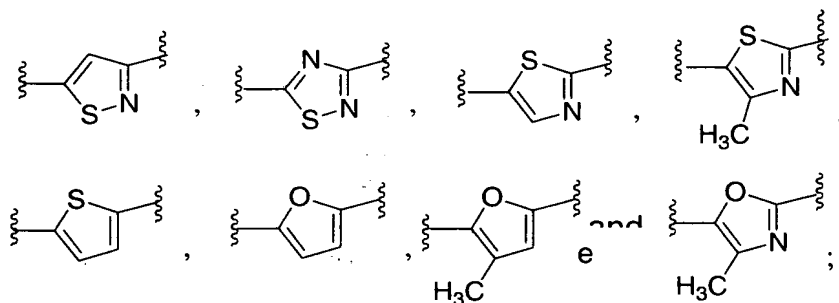
R₇ é CF₃ e Q é selecionado do grupo consistindo em



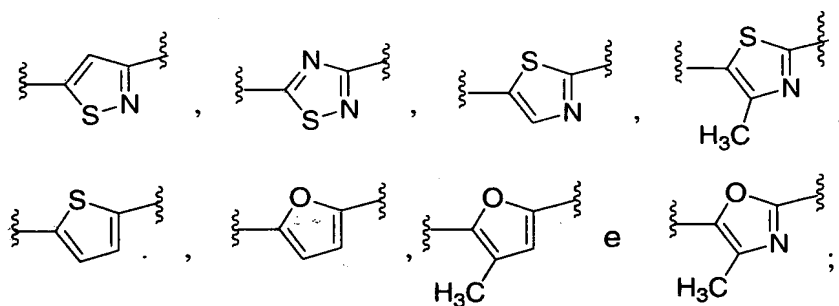
(xx) R₇ é Cl e Q é selecionado do grupo consistindo em



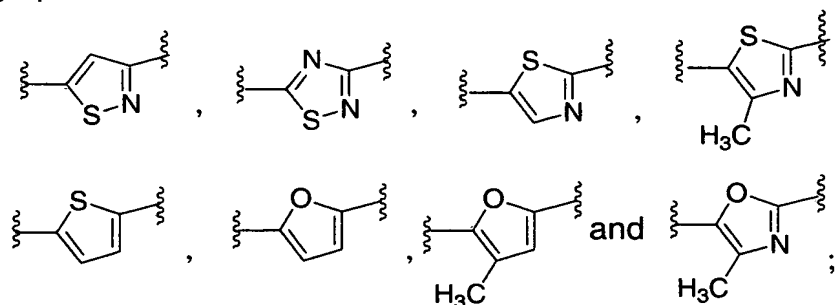
(yy) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , R_4 é H ou CH_3 , e Q é selecionado do grupo consistindo em



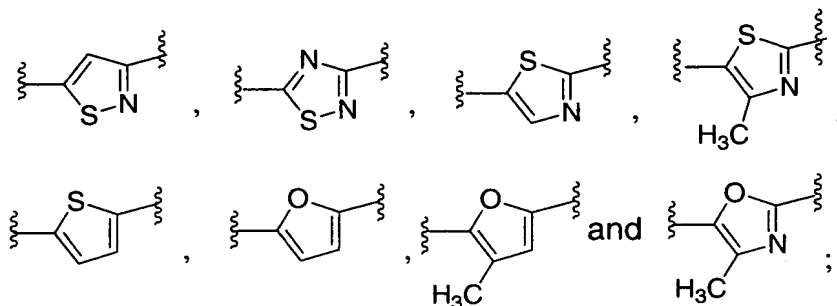
(zz) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , R_4 é H ou CH_3 , e Q é selecionado do grupo consistindo em



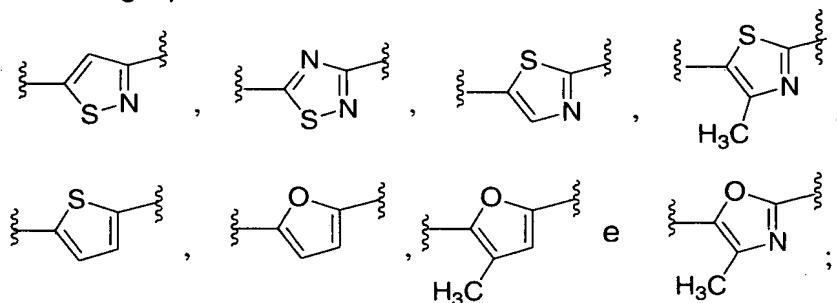
5 (aaa) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



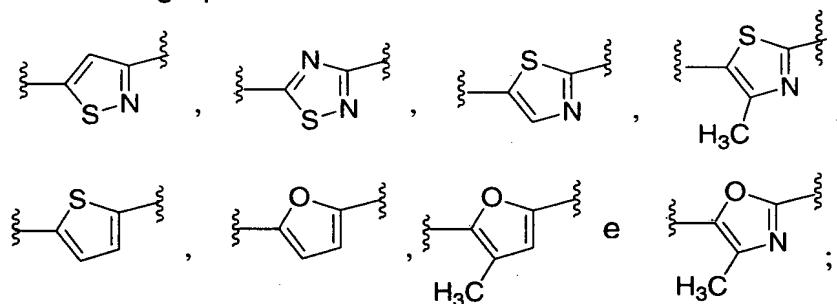
(ff) (bbb) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



(gg) (ccc) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

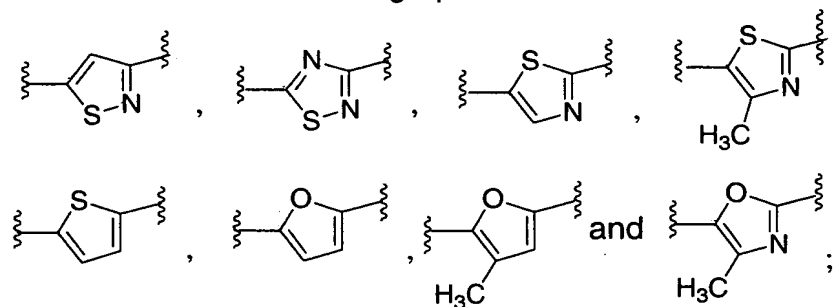


(ddd) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

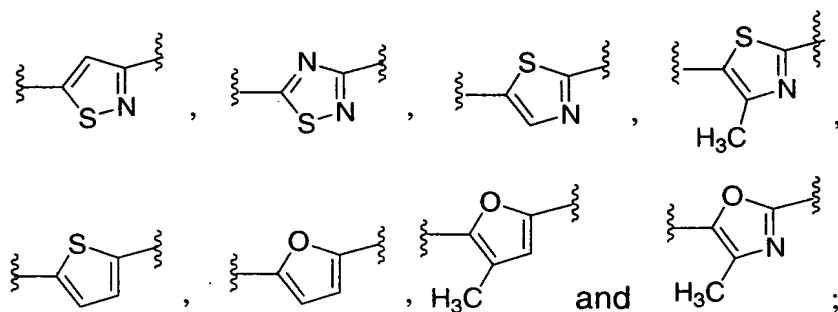


5

R_1 ou R_2 é H , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



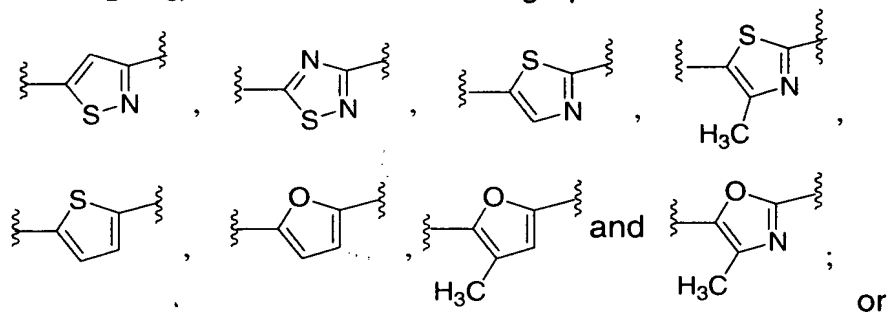
(hh) (eee) R_1 e R_2 são ambos H , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



(ii)

(fff)

R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



or

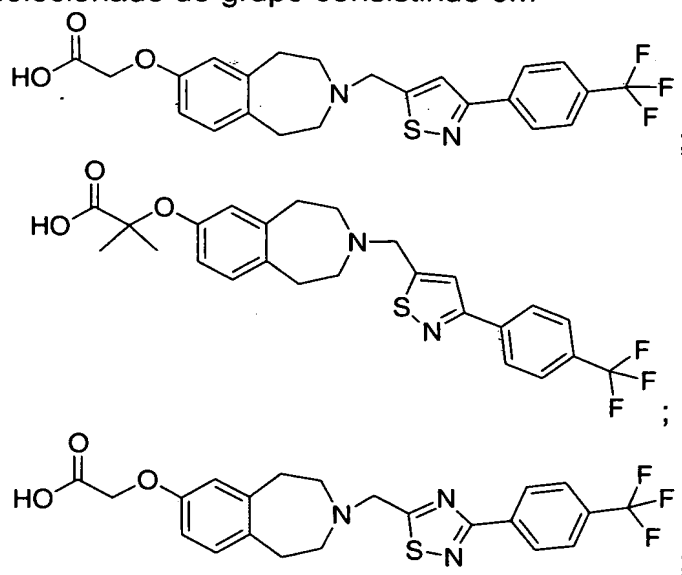
(a)

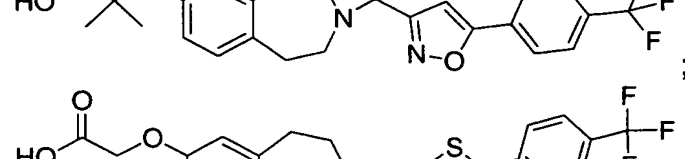
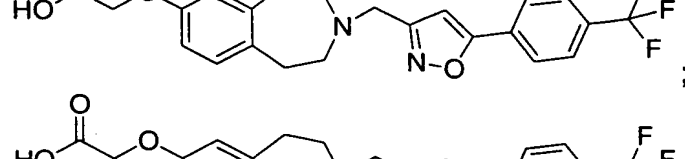
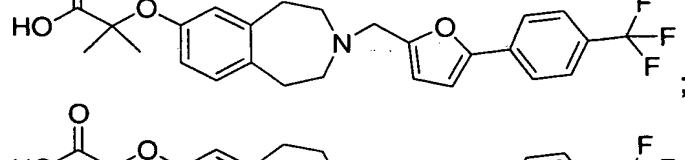
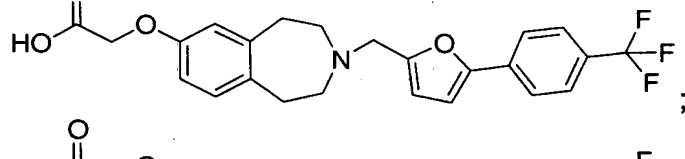
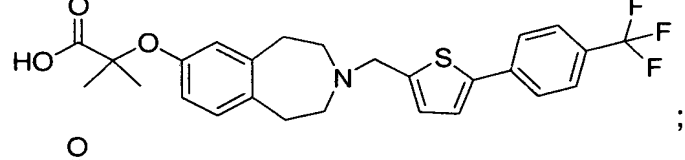
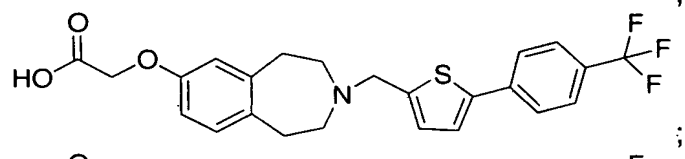
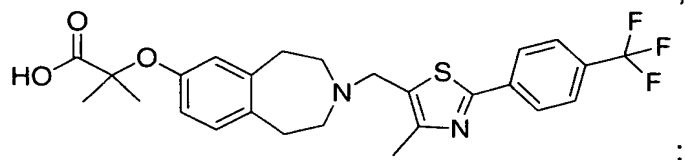
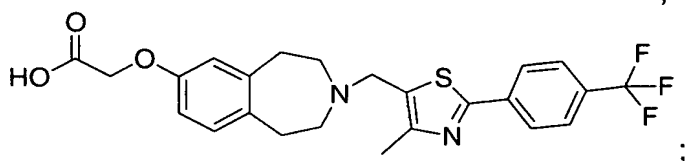
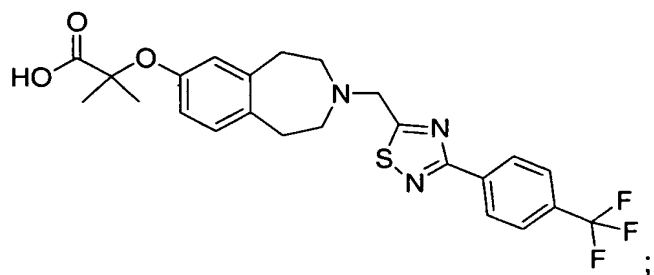
(a)

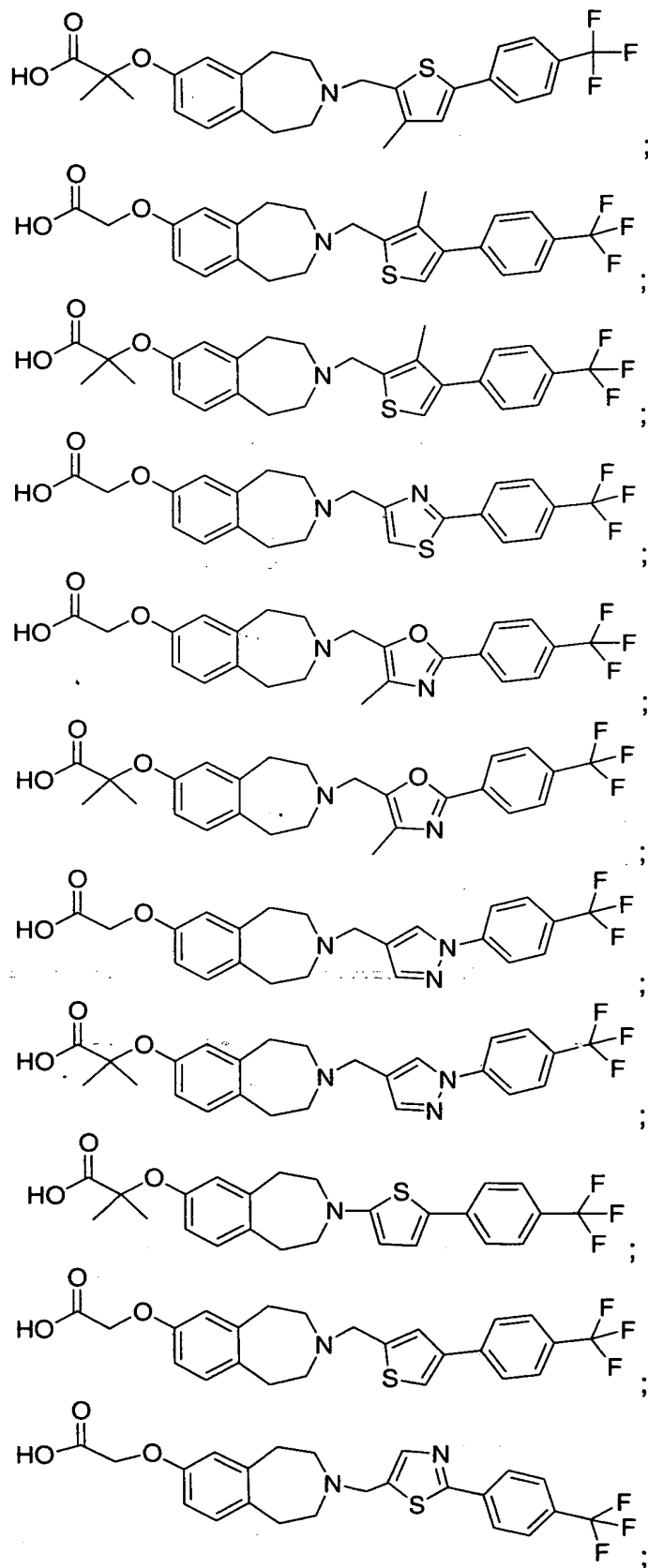
R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

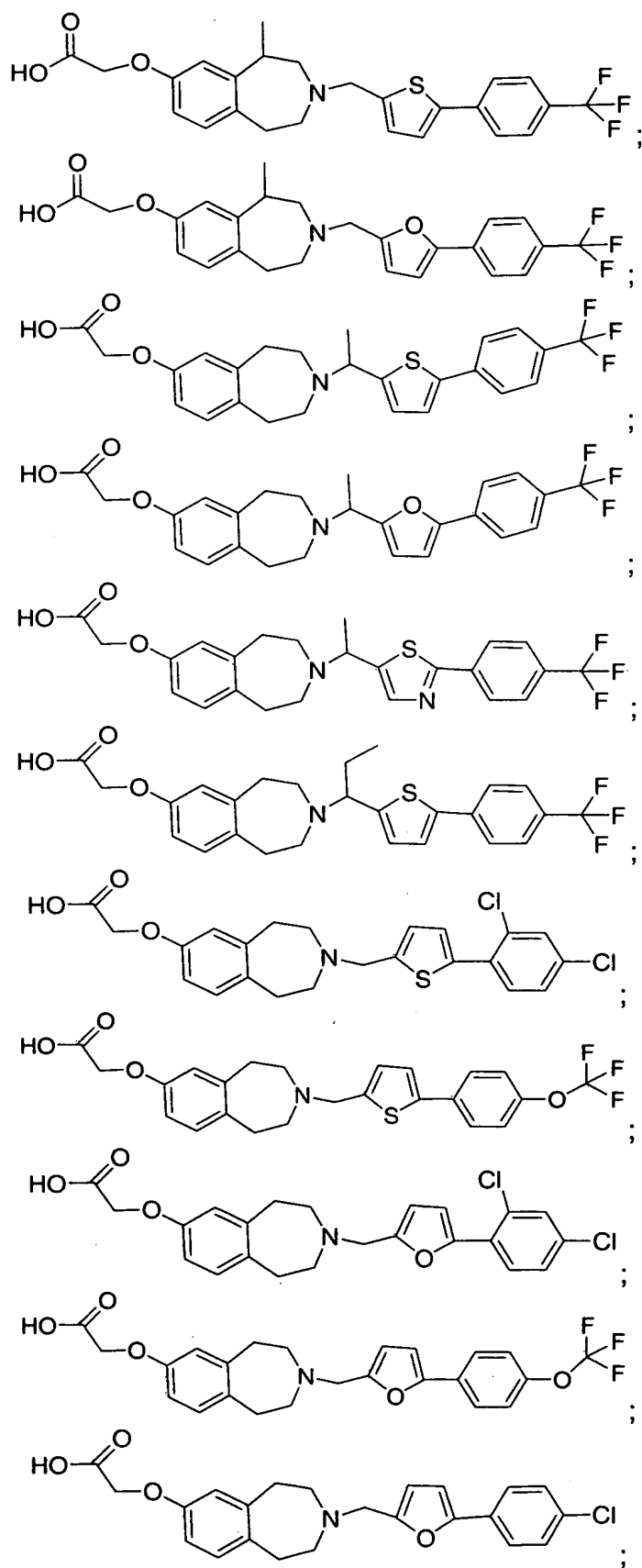
5

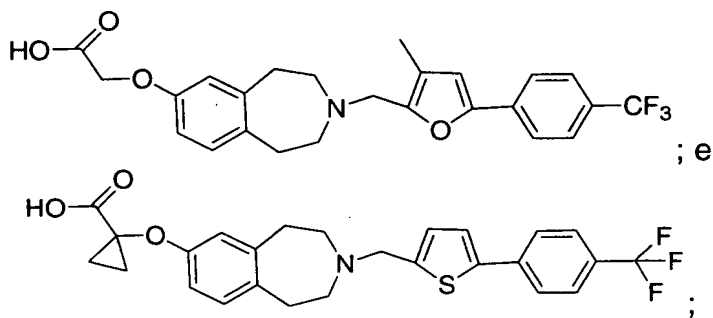
Em ainda outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo em



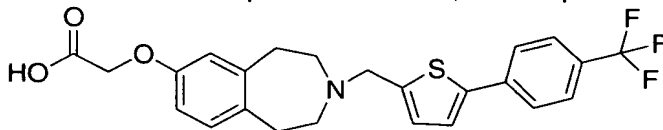




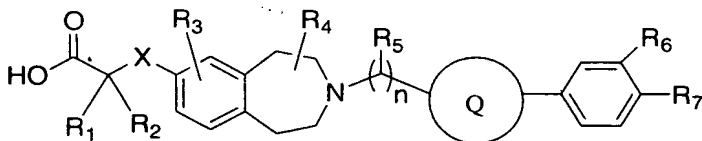




e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes. Especificamente, o composto da Fórmula (I) é



A presente invenção é também direcionada a um composto da
Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que:

X é uma ligação covalente, O, ou S:

5 R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, e C_{1-8} alquila substituída, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-7} cicloalquila;

R_3 é H;

10 R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consis-
tindo em H, halo, C₁₋₈alquila, C₃₋₇cicloalquila, C₃₋₇cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₇
cicloalquilóxi-C₁₋₄alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀arila, heteroarila, C₁₋₄
alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila
substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por heteroarila, C₁₋₄ alquila
15 substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

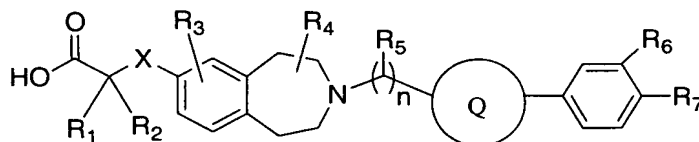
R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

n é 1; e

Q é C_{6-10} arila;

e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

- 5 A presente invenção é também direcionada a um composto da Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que:

X é uma ligação covalente, O, ou S;

- 10 R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_{1-8} alquila, e C_{1-8} alquila substituída, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-7} cicloalquila;

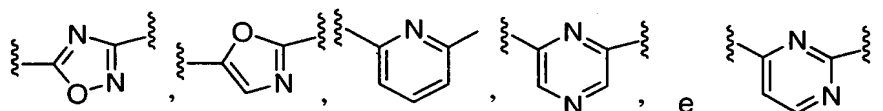
R_3 é H;

- 15 R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-8} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-4} alquila, C_{3-7} cicloalquilóxi- C_{1-4} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-4} alquila, C_{6-10} arila, heteroarila, C_{1-4} alquila substituída por halo, C_{1-4} alquila substituída por amino, C_{1-4} alquila substituída por C_{6-10} arila, C_{1-4} alquila substituída por heteroarila, C_{1-4} alquila substituída por ciano, e C_{1-4} alquila substituída por hidróxi;

- 20 R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por halo, C_{1-3} alcóxi, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo;

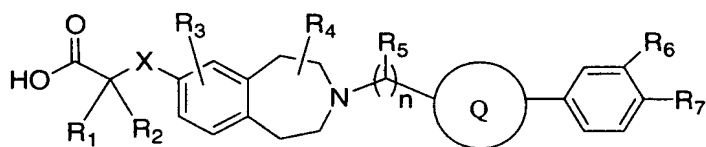
n é 1 ou 2; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



- 25 e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

A presente invenção é também direcionada a um composto da
Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que:

X é uma ligação covalente, O, ou S;

- 5 R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

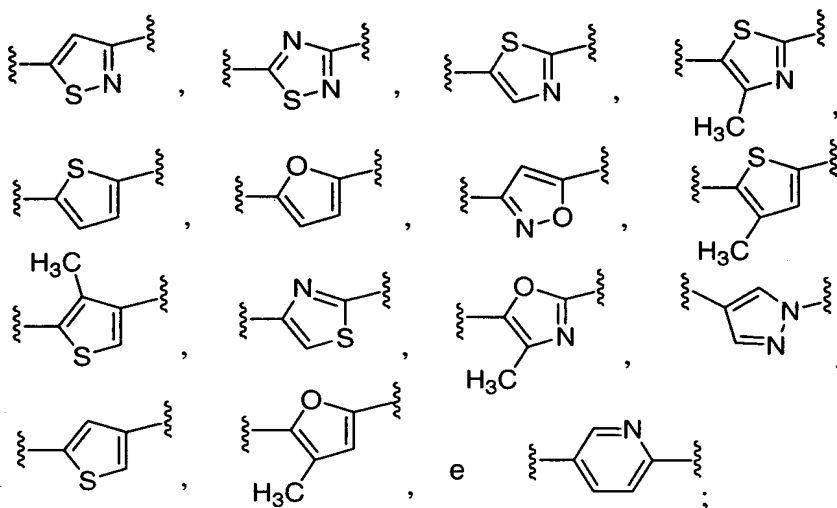
R₃ é H;

- 10 R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈alquila, C₃₋₇cicloalquila, C₃₋₇cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₇cicloalquilóxi-C₁₋₄alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀arila, heteroarila, C₁₋₄alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

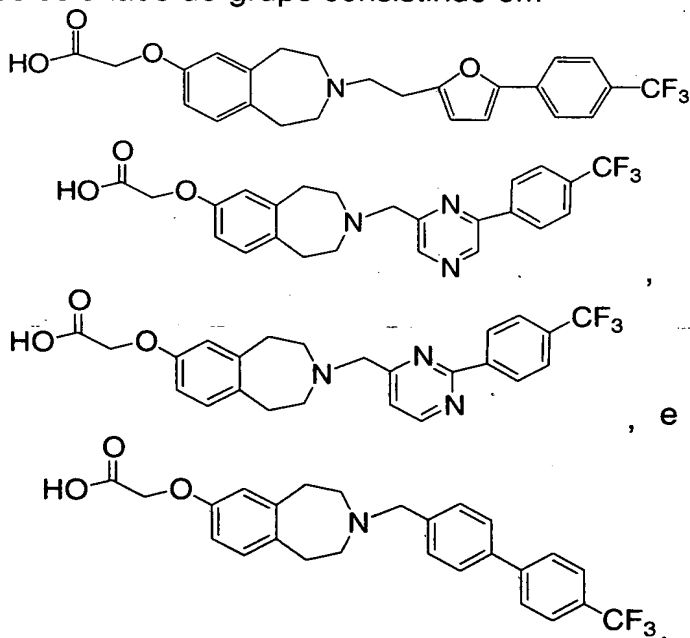
n é 2; e

- 20 Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção é direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo em



5 e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêutica-
camente aceitáveis destes.

Os compostos da presente invenção podem também estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso na medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se aos "sais farmaceuticamente aceitáveis" não tóxicos (*Ref. International J. Pharm.*, **1986**, *33*, 201-217; *J. Pharm.Sci.*, **1997** (Jan), *66*, *1*, 1). Outros sais bem-conhecidos por

aqueles versados na técnica podem, entretanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos orgânicos ou inorgânicos representativos incluem, porém não estão limitados a, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiônico, glicólico, láctico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzóico, mandélico, metanossulfônico, hidroxietanossulfônico, benzenossulfônico, oxálico, pamóico, 2-naftalenossulfônico, *p*-toluenossulfônico, cicloexanossulfâmico, salicílico, sacarínico ou trifluoroacético. Bases orgânicas ou inorgânicas representativas incluem, porém não estão limitados a, sais básicos ou catiônicos tais como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo pró-fármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertíveis *in vivo* no composto requerido. Desse modo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrar" deve abranger o tratamento dos vários distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou com um composto que não pode ser especificamente descrito, porém que se converte no composto especificado *in vivo* após administração ao paciente. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Formas de pró-fármaco de grupo hidróxi representativas incluem, porém não são limitadas a, C₁₋₄ alcaniléteres, C₁₋₄ alcaniléteres substituídos, e C₁₋₄ alcanil ésteres.

Onde os compostos de acordo com esta invenção têm pelo menos um centro quiral, eles podem conseqüentemente existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Deve-se entender que todos os tais isômeros e misturas destes são abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e como tais destinam-se a ser incluí-

das na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos destinam-se também a ser abrangidos no escopo desta invenção.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem à mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados por técnicas convencionais tais como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros componentes por técnicas padrão, tais como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalização fracional e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos por formação de ésteres diastereoméricos ou amidas, seguidos por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando-se uma coluna de HPLC quiral.

Desse modo, outra modalidade da presente invenção é uma composição compreendendo o enantiômero dextrorrotatório do Composto da Fórmula (I), em que a referida composição é substancialmente livre do isômero levorrotatório do referido composto. no presente contexto, substancialmente livre significa menos do que 25%, preferivelmente menos do que 10%, mais preferivelmente menos do que 5%, ainda mais preferivelmente menos do que 2% e ainda mais preferivelmente menos do que 1% do isômero levorrotatório calculado como

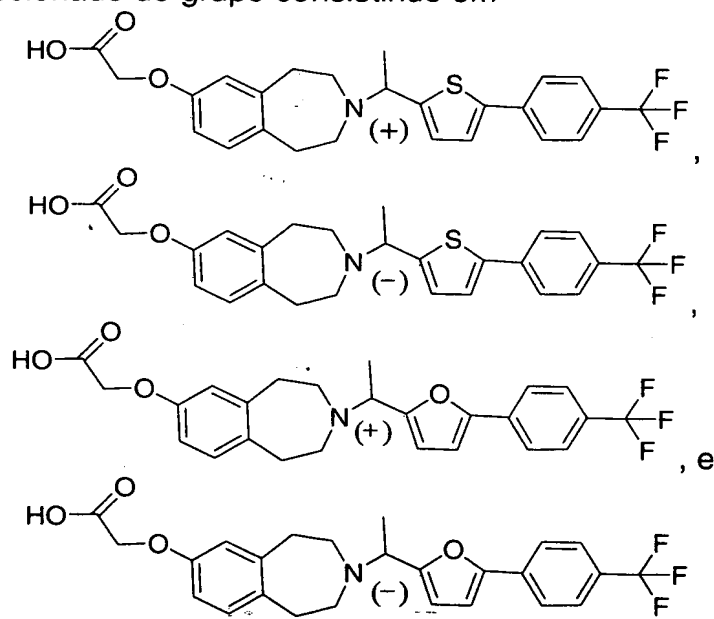
$$\% \text{ levorrotatório} = \frac{(\text{massa levorrotatório})}{(\text{massa dextrorrotatório}) + (\text{massa levorrotatório})} \times 100$$

Outra modalidade da presente invenção é uma composição compreendendo o enantiômero levorrotatório do Composto da Fórmula (I), em que a referida composição é substancialmente livre do isômero dextrorrotatório do referido composto. No presente contexto, substancialmente livre

de significa menos do que 25 %, preferivelmente menos do que 10 %, mais preferivelmente menos do que 5 %, ainda mais preferivelmente menos do que 2 % e ainda mais preferivelmente menos do que 1 % do isômero dextrorrotatório calculado como

$$\% \text{ dextrorrotatório} = \frac{(\text{massa dextrorrotatório})}{(\text{massa dextrorrotatório}) + (\text{massa levorrotatório})} \times 100$$

- 5 Por exemplo, a presente invenção é também direcionada a um composto selecionado do grupo consistindo em



em que o composto é substancialmente livre do outro enantiômero correspondente.

- 10 Durante qualquer um dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos sobre quaisquer das moléculas concernidas. Isto pode ser obtido por meio de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective
- 15 Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente utilizando-se métodos conhecidos da técnica.

Mesmo que os compostos da presente invenção (incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis) possam ser administrados sozinhos, eles geralmente serão administrados em mistura com um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico selecionado com referência à via de administração pretendida e prática veterinária ou farmacêutica padrão. Desse modo, a presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas e veterinárias compreendendo compostos da Fórmula (I) e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

Por meio de exemplo, nas composições farmacêuticas da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser misturados com quaisquer dos aglutinante(s), lubrificante(s), agente(s) de suspensão, agente(s) de revestimento, e/ou agente(s) solubilizante(s) adequado(s).

Comprimidos ou Cápsulas dos compostos podem ser administrados separadamente ou dois ou mais de uma vez, como apropriado. É também possível administrar os compostos em formulações de liberação sustentada.

Alternativamente, os compostos da Fórmula geral (I) podem ser administrados por inalação ou na forma de um supositório ou pessário, ou eles podem ser aplicados topicamente na forma de uma loção, solução, creme, ungüento ou pó-de polvilhamento. Um método alternativo de administração transdérmica é por uso de um emplastro de pele. Por exemplo, eles podem ser incorporados em um creme consistindo em uma emulsão aquosa de polietileno glicóis ou parafina líquida. Eles podem também ser incorporados, em uma concentração entre 1 e 10% em peso, em um ungüento consistindo em uma cera branca ou base de parafina macia branca juntamente com tais estabilizadores e conservantes como podem ser requeridos.

Para algumas aplicações, preferivelmente as composições são administradas oralmente na forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos sozinhos ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires, soluções ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou colorantes.

As composições (bem como os compostos sozinhos) podem também ser injetadas parenteralmente, por exemplo intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Neste caso, as composições compreenderão um veículo ou diluente adequado.

5 Para administração parenteral, as composições são melhor utilizadas na forma de uma solução aquosa estéril que podem conter outras substâncias, por exemplo sais ou monossacarídeos suficientes para tornar a solução isotônica com o sangue.

10 Para administração bucal ou sublingual as composições podem ser administradas na forma de comprimidos ou lozangos que podem ser formuladas de uma maneira convencional.

15 Por meio de outro exemplo, composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos da invenção descritos aqui como o ingrediente ativo podem ser preparadas misturando-se intimamente o composto ou compostos com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da via de administração desejada (por exemplo, oral, parenteral). Desse modo para preparações orais líquidas tais como suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes e similares; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Preparações orais sólidas podem
25 também ser revestidas com substâncias tais como açúcares ou ser revestidas por entérico a fim de modular o maior sítio de absorção. Para administração parenteral, o veículo geralmente consistirá em água estéril e outros ingredientes podem ser adicionados para aumentar a solubilidade ou preservação. Suspensões ou soluções injetáveis podem também ser preparadas
30 utilizando-se veículos aquosos juntamente com aditivos apropriados.

Vantajosamente, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser

administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, compostos para a presente invenção podem ser administrados em forma intranasal por meio de uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por meio de emplastos de pele transdérmicos bem-conhecidos por aqueles versados naquela técnica.

É também evidente para alguém versado na técnica que a dose terapeuticamente eficaz para compostos ativos da invenção ou uma composição farmacêutica destes variará de acordo com o efeito desejado. Portanto, dosagens ideais a serem administradas podem ser facilmente determinadas e variarão com o composto particular utilizado, o modo de administração, a intensidade da preparação, e o progresso da condição da doença. Além disso, fatores associados com o indivíduo particular a ser tratado, incluindo idade do indivíduo, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar a dose para um nível terapêutico apropriado. As dosagens acima são desse modo exemplares do caso médio. Podem, de fato, existir casos individuais onde faixas de dosagem maiores ou menores são merecidas, e tais incluem-se no escopo desta invenção.

Compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições anteriores e regimes de dosagem ou por métodos daquelas composições e regimes de dosagem estabelecidos na técnica quando o uso dos compostos da invenção é requerido para um indivíduo em necessidade destes.

A invenção também fornece um pacote ou *kit* farmacêutico compreendendo um ou mais recipientes carregados com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas e veterinárias da invenção. Opcionalmente associado com tal(is) recipiente(s) pode estar um anúncio na forma prescrita por uma agência governamental regulando a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo anúncio reflete a aprovação pela agência de fabricação, uso ou venda para administração humana.

Para administração oral, uma composição farmacêutica é preferivelmente fornecida na forma de comprimidos contendo 0,01, 10,0, 50,0,

100, 150, 200, 250, e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao indivíduo a ser tratado.

Exemplos de condição destinados a serem inclusos no escopo da presente invenção incluem, porém não estão limitados a, diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, obesidade, e outros distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídeo e complicações de homeostasia de energia destes.

Compostos da presente invenção são também úteis como agonistas de PPAR delta para tratamento, prevenção, ou inibição da progressão de, uma condição diretamente ou indiretamente mediada por PPAR delta.

Os compostos da presente invenção são particularmente úteis no tratamento de diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, obesidade, e outros distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídeo e complicações de homeostasia de energia destes.

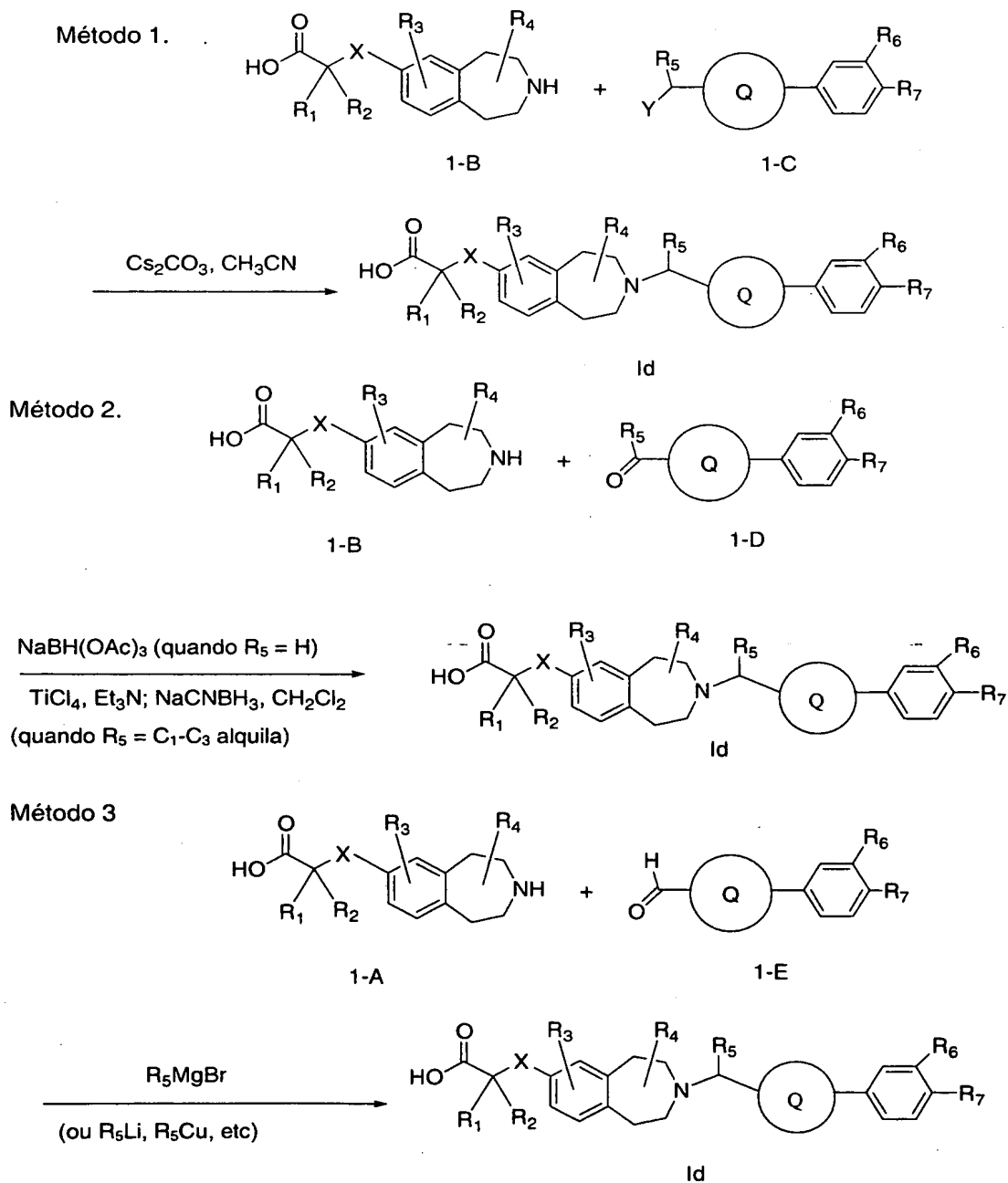
Com referência ao uso dos presentes compostos no tratamento das doenças ou condições tais como aquelas listadas acima, uma dose terapêuticamente eficaz pode ser determinada por pessoas versadas na técnica pelo uso de modelos animais estabelecidos. Uma tal dose provavelmente inclui-se na faixa de cerca de 0,01 mg a cerca de 15.000 mg de ingrediente ativo administrados 1 a 4 vezes por dia para um humano médio (70 kg).

30 MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

Compostos representativos da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os métodos sintéticos gerais descritos abaixo

5 bem como os exemplos ilustrativos que seguem. Uma vez que os esquemas são uma ilustração, a invenção não deve ser construída como sendo limitada pelas reações químicas e condições expressas. A preparação dos vários materiais de partida utilizados nos esquemas inclui-se bem na experiência de pessoas versadas na técnica.

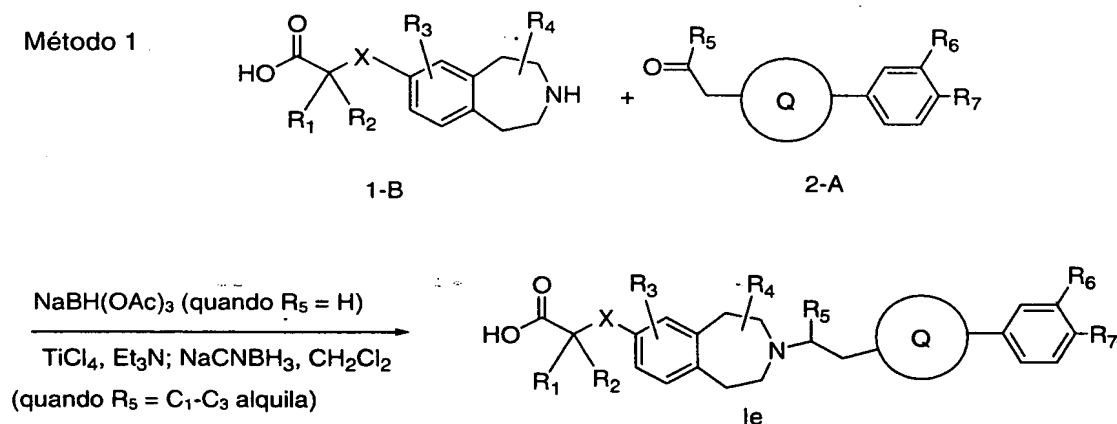
Esquema 1. Métodos gerais para a síntese de Compostos da Fórmula (Id)



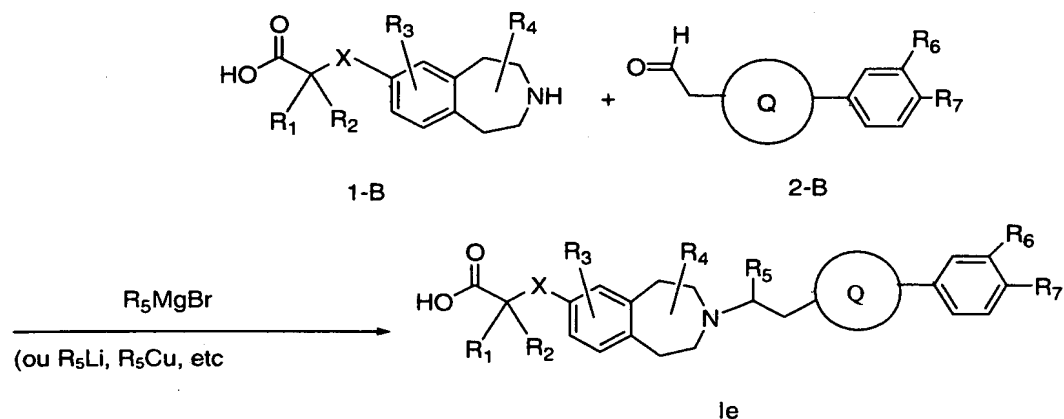
O Esquema 1, em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Q são como descritos acima, descreve vários métodos gerais para a síntese de compostos da Fórmula **Id**. Por exemplo, no método 1, alquilação da benzoazepina 1-B substituída com composto da Fórmula 1-C onde Y pode ser um grupo de saída tal como Br, Cl, I, mesilato, etc. sob uma condição básica, tal como Cs_2CO_3 em CH_3CN , pode gerar o composto correspondente de **Id**. No método 2, aminação redutiva de 1-B com aldeído de arila 1-D (por exemplo $R_5 = \text{H}$) utilizando-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ gerará **Id**; ou reação de 1-B com cetona de arila (por exemplo $R_5 = \text{C}_1\text{-C}_3$ alquil) para fornecer a base de deslocamento seguida por redução com NaCNBH_3 gerará **Id**. No método 3, reação de 1-B com aldeído de arila 1-E para fornecer a base de deslocamento seguida por reação com reagentes de organo-alquila tais como reagentes Grignard, CH_3Li ou reagente organo-cobre, também fornecerão **Id**.

Esquema 2. Métodos gerais para a síntese de compostos da Fórmula (**Ie**)

Método 1



Método 2.



O Esquema 2, em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Q são como descritos acima, descreve diversos métodos gerais para a síntese de compostos da Fórmula **Ie**. Por exemplo, no método 1, aminação redutiva de 1-B com aldeído de arila 2-A (por exemplo $R_5 = H$) utilizando-se $NaBH(OAc)_3$ gerará **Ie**; ou reação de 1-B com cetona de arila (por exemplo $R_5 = C_1-C_3$ alquil) para fornecer a base de deslocamento seguido por redução com $NaCNBH_3$ gerará **Ie**. No método 2, reação de 1-B com aldeído de arila 2-B para fornecer a base de deslocamento seguido por reação com reagentes de organo-alquila tais como reagentes Grignard, CH_3Li ou reagente de organo-cobre, também fornecerão **Ie**.

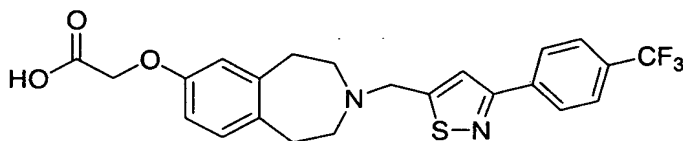
Compostos da Fórmula (I) que são quirais podem ser separados em seus enantiômeros por cromatografia sobre uma fase estacionária quiral. Alternativamente, os compostos básicos da presente invenção podem ser convertidos em sais diastereoméricos misturando-se com um ácido quiral e resolvidos em seus enantiômeros por cristalização fracional.

É geralmente preferido que o respectivo produto de cada etapa de processo seja separado de outros componentes da mistura reacional e submetido à purificação antes de seu uso como um material de partida na etapa subsequente. Técnicas de separação tipicamente incluem evaporação, extração, precipitação e filtração. Técnicas de purificação tipicamente incluem cromatografia de coluna (Still, W. C. e outro, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2921), cromatografia de camada fina, cristalização e destilação. As estruturas dos produtos finais, intermediários e materiais de partida são confirmadas por métodos espectroscópicos, espectrométricos e analíticos incluindo ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa (MS) e cromatografia líquida (HPLC). Nas descrições para a preparação de compostos desta invenção, éter etílico, tetraidrofurano e dioxano são exemplos comuns de um solvente etéreo; benzeno, tolueno, hexanos e heptanos são solventes de hidrocarboneto típicos e diclorometano e dicloroetano são solventes de hidrocarboneto halogenados representativos. Naqueles casos onde o produto é isolado como o sal de adição de ácido a base livre pode ser obtida por técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica. Naqueles

casos em que o produto é isolado como um sal de adição de ácido, o sal pode conter um ou mais equivalentes do ácido. Enantiômeros dos compostos da presente invenção podem ser separados utilizando-se HPLC quiral.

Abreviações

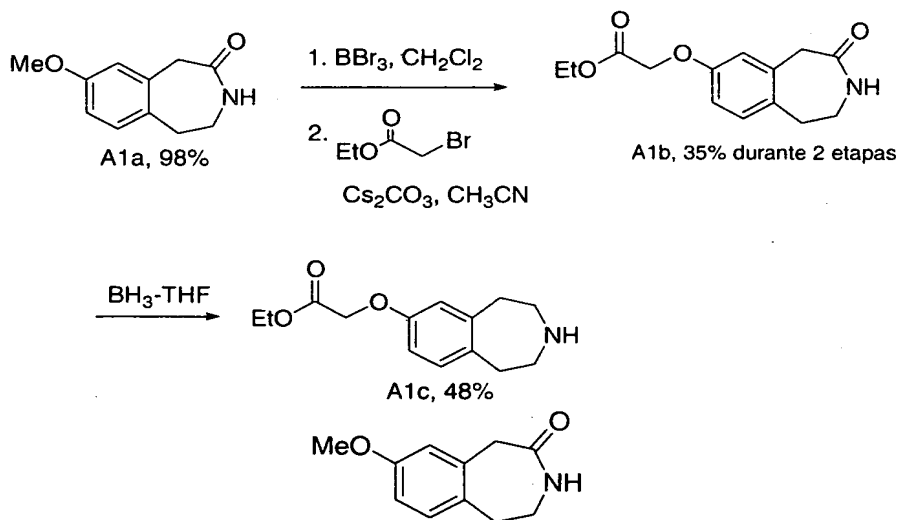
5	Ac	=	CH ₃ C(O)-
	Aq	=	aquoso
	Cpd	=	composto
	con	=	concentração
	DCE	=	dicloroetano
10	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	dppf	=	difenilfosfinoferroceno
	Et	=	etila
	EtOAc	=	acetato de etila
15	h ou hr	=	hora(s)
	HATU	=	hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3H-1,2,3-triazolo (4,5-b) piridina-3-ilóxi)metileno]- <i>N</i> -metilmetanamínio
	LAH	=	hidreto de alumínio de lítio
	Me	=	metila
20	min	=	minuto(s)
	Ph	=	fenila
	PPA	=	ácido polifosfórico
	psi	=	pascal por polegada ao quadrado
	<i>t</i> -Boc	=	<i>tert</i> -butoxicarbonila
25	<i>t</i> -Bu	=	<i>tert</i> -butila
	TEA	=	triethylamina
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetraidrofurano
	TLC	=	(cromatografia de camada fina)
30	LiN(TMS) ₂	=	bis(trimetilasilil)amida de lítio
	Tol	=	tolueno

EXEMPLOS**Exemplo A**

Composto 1: Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

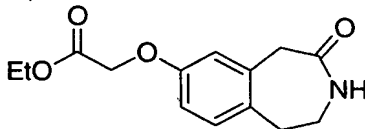
O composto do título foi feito de acordo com os Esquemas A1 e

A2.

5 Esquema A1

A1a

O Composto A1a pode ser preparado de acordo com procedimentos publicados (Patente dos Estados Unidos nº 4.659.706 e Pedido de Patente Européia 204349).



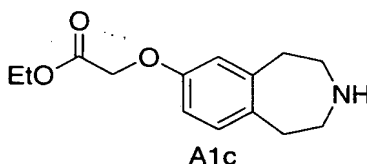
A1b

Éster etílico de ácido (4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético.

10 A uma solução de A1a (725 mg, 3,8 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) a -78°C foi adicionado BBr_3 (1 M em CH_2Cl_2 , 11,4 mL, 11,4 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 5 h. MeOH (5 mL) foi adicionado lentamente para sacionar a reação. A mistura reacional foi em seguida concentrada para

fornecer um sólido amarelo.

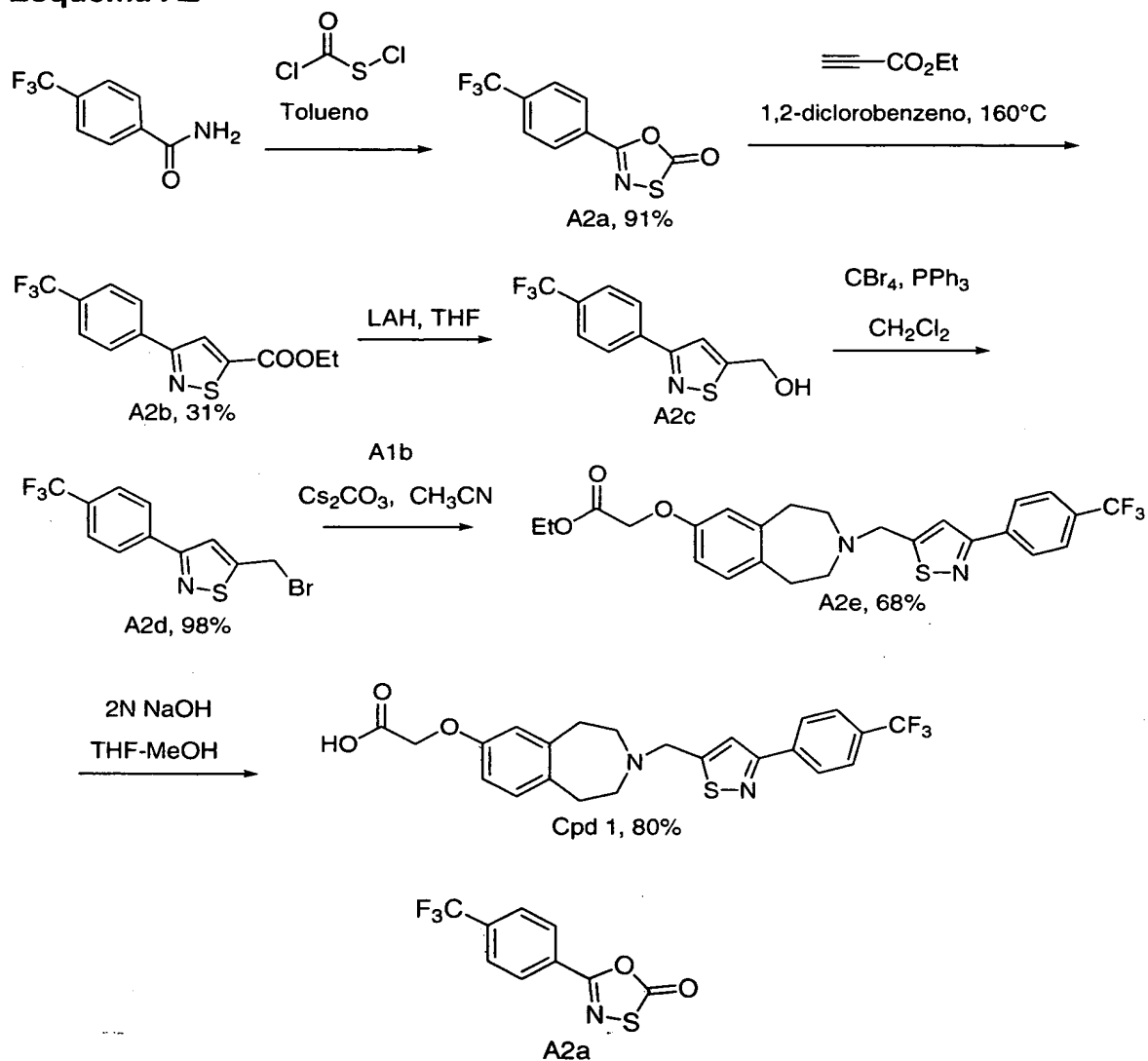
Uma mistura do fenol bruto acima, bromoacetato de etila (950 mg, 5,69 mmols) e Cs_2CO_3 (2,47 g, 7,58 mmols) em CH_3CN (15 mL) foi agitada a 80 °C durante 20 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc e H_2O e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer 350 mg (35%) do Composto A1b como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 5,83 (bs, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 286 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Éster etílico de ácido (2,3,4,5-tetraidro-1H-benzodiazepin-7-ilóxi)-acético.

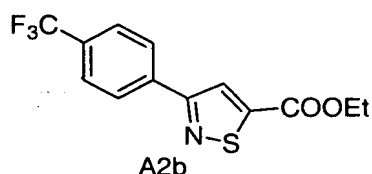
1 M de solução de borano-THF (1 mL, 1,02 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução gelada e agitada de A1b (90 mg, 0,342 mmol) em THF (5 mL). A agitação foi continuada a 0 °C durante 1 h e em seguida em temperatura ambiente durante 20 min. A solução foi resfriada novamente para 0 °C e 1N de HCl (2 mL) foi adicionado lentamente para destruir o excesso de borano. Após agitação em temperatura ambiente durante 15 min, a solução foi concentrada para remover THF. A solução aquosa foi lavada com EtOAc e em seguida basificada com Na_2CO_3 até o $\text{pH} > 10$ e em seguida extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e secadas a vácuo para fornecer 43 mg (48%) do A1c como um óleo gelatinoso amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,97 (bm, 4 H), 2,84 (bm, 4 H), 2,67 (s, 1 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 250 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Esquema A2



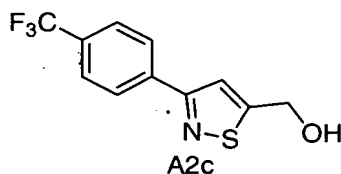
5-(4-Trifluorometil-fenil)-[1,3,4]oxatazol-2-ona

5 A mistura reacional de 4-trifluorometilbenzamida (11,3 g, 59,8 mmols), cloreto de clorocarbonilsulfenila (10,1 mL, 119,6 mmols) em tolueno (120 mL) foi aquecida a 80°C durante 15 h, resfriada e concentrada. O sólido foi transferido para um funil sinterizado, lavado com uma pequena quantidade de etanol e secado sob vácuo para fornecer 13,4 g (91%) do A2a como cristais brancos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



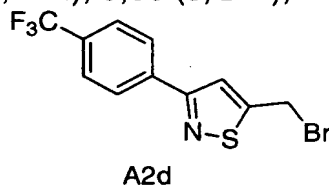
Éster etílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-carboxílico

A mistura reacional do A2a (608 mg, 2,46 mmols) e propiolato de etila (726 mg, 7,41 mmols) em clorobenzeno (10 mL) foi aquecida a 135°C durante 20 h. TLC mostrou que alguns dos materiais de partida A2a ainda permaneceram. Mais propiolato de etila (726 mg, 7,41 mmols) e 1,2-diclorobenzeno (10 mL) foram adicionados e a solução foi aquecida a 160°C durante 7 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna para fornecer 229 mg (31%) do A2b como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 302 (M+H⁺).



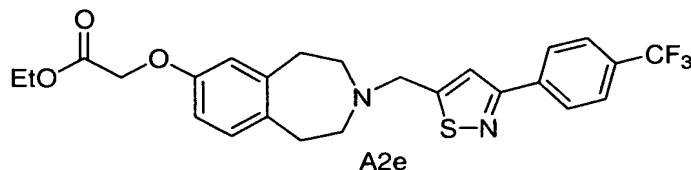
[3-(4-Trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-il]-metanol

À solução do A2b (104 mg, 0,345 mmol) em THF (2 mL) a -78°C foi adicionado 1,0 M LiAlH₄ (0,21 mL, 0,21 mmol) em THF. Após agitação a -78 °C durante 30 min, água foi lentamente adicionada e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi filtrado e enxaguado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com NH₄Cl saturado, e a solução aquosa foi extraída novamente com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas para fornecer 98 mg do A2c bruto como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H); MS (ES) *m/z*: 260 (M+H⁺).



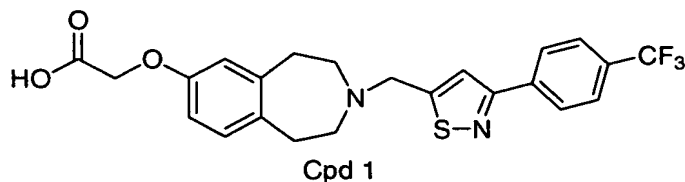
5-Bromometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol

À solução do A2c (1,0 g, 3,86 mmols) em CH₂Cl₂ (25 mL) a 0°C foram adicionados PPh₃ (1,3 g, 5,01 mmols) e CBr₄ (1,7 g, 5,01 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 4 h em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e purificada através de cromatografia de coluna para obter 1,36 g (98%) do A2d como um sólido branco:



Éster etílico de ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

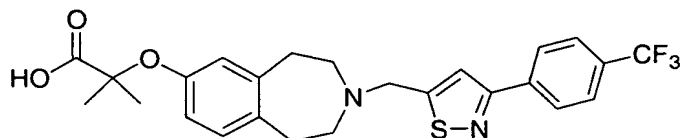
Uma mistura de A1e (15 mg, 0,060 mmol), A2d (23 mg, 0,072 mmol) e Et₃N (20 mg, 0,18 mmol) em CH₃CN (1 mL) foi agitada durante 5 horas. EtOAc e H₂O foram adicionados e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), concentradas e purificadas através de cromatografia de coluna para obter 20 mg (68%) do Composto A2e como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 491 (M+H⁺).



Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Uma mistura de A2e (20 mg, 0,041 mmol) e 2 M de NaOH (41 µL, 0,082 mmol) em THF-MeOH (0,6 mL - 0,2 mL) foi agitada sob N₂ durante 2 h e concentrada. CH₂Cl₂ e água foram adicionados, e a mistura foi acidificada com HCl concentrado. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas

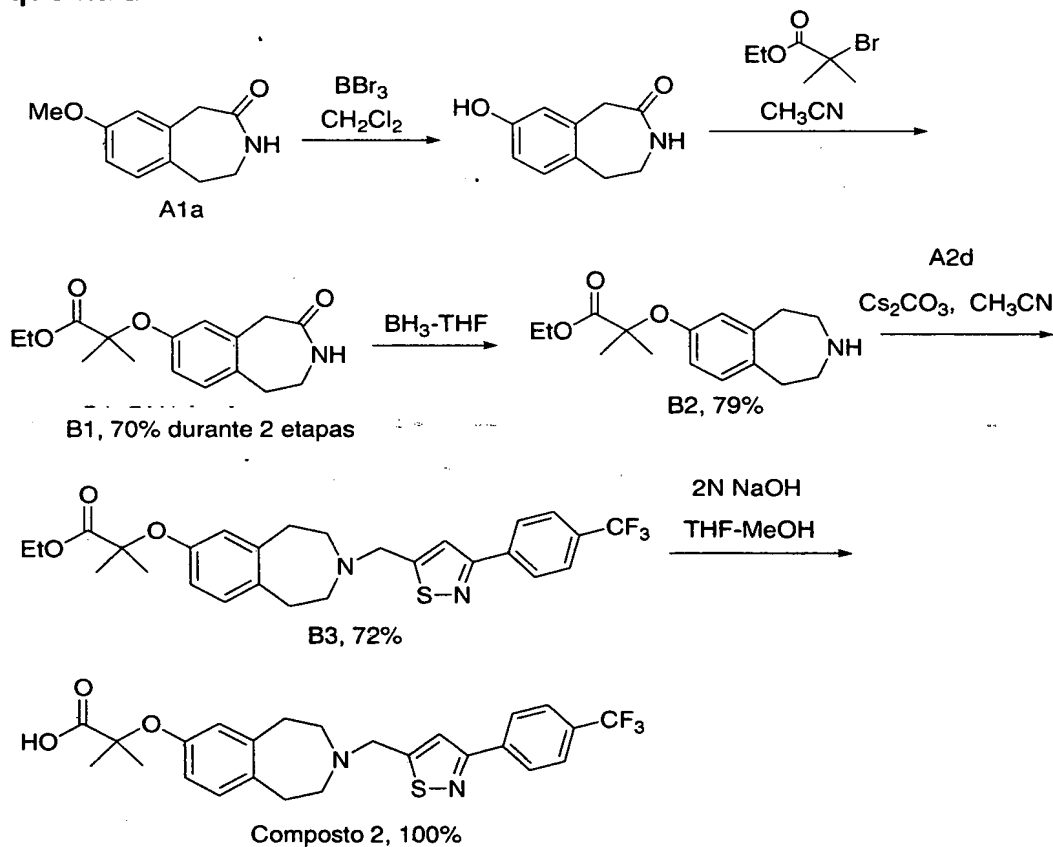
(Na₂SO₄), concentradas, e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer 15 mg (80%) do Composto 1 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 8,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 2,93 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 463 (M+H⁺).

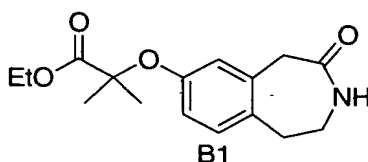


Exemplo B Composto 2: Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema B.

Esquema B

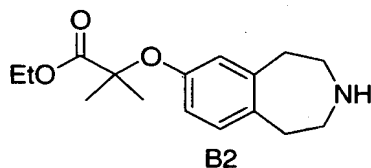




Éster etílico de ácido 2-metil-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-propiónico

A uma solução do A1a (4,0 g, 20,9 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL) a -78 °C foi adicionado BBr₃ (1 M em CH₂Cl₂, 62,8 mL, 62,8 mmols). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 5 h. MeOH (5 mL) foi adicionado lentamente para saciar a reação. A mistura reacional foi em seguida concentrada para fornecer um sólido amarelo.

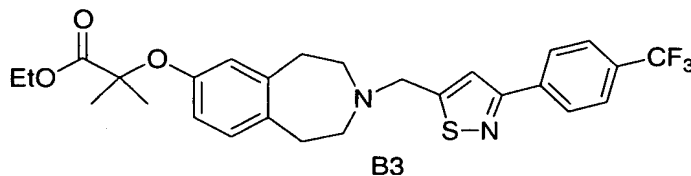
Uma mistura do fenol bruto acima, bromoisobutirato de etila (6,1 g, 31,4 mmols) e Cs₂CO₃ (20,8 g, 63,8 mmols) em CH₃CN (200 mL) foi agitada a 80 °C durante 20 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre EtOAc e H₂O e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer 4,2 g (70%) do B1 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,68 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,57 - 3,52 (m, 2 H), 3,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 314 (M+Na⁺).



Éster etílico de ácido 2-metil-2-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-propiónico

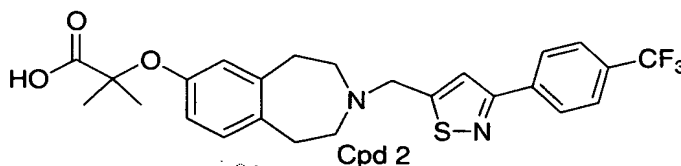
A solução de borano-THF a 1 M (20,5 mL, 20,5 mmols) foi adicionada gota a gota a uma solução gelada e agitada do B1 (2,0 g, 6,85 mmols) em THF (20 mL). A agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi resfriada novamente para 0 °C e 1N de HCl (25 mL) foi adicionado lentamente para destruir o excesso de borano. Após agitação em temperatura ambiente durante 15 min, a solução foi concentrada para remover THF. A solução aquosa foi lavada com EtOAc, basificada com

Na₂CO₃ até PH > 10 e em seguida extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas para fornecer 1,5 g (79%) do B2 como um óleo gelatinoso incolor: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 1,59 (s, 6 H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 278 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

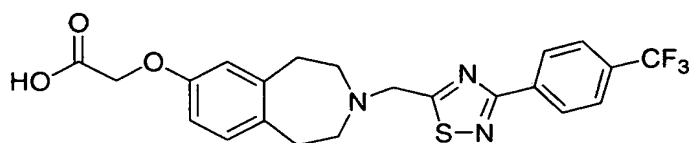
O Composto B3 foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto A2e substituindo-se A1b com B2 (sólido branco, 72%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 2,92 (m, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 519 (M+H⁺).



Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-isotiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 2 foi preparado utilizando-se procedimento similar como para o Composto 1. O Composto 2 foi obtido como um sólido branco (100%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) *m/z*: 491 (M+H⁺).

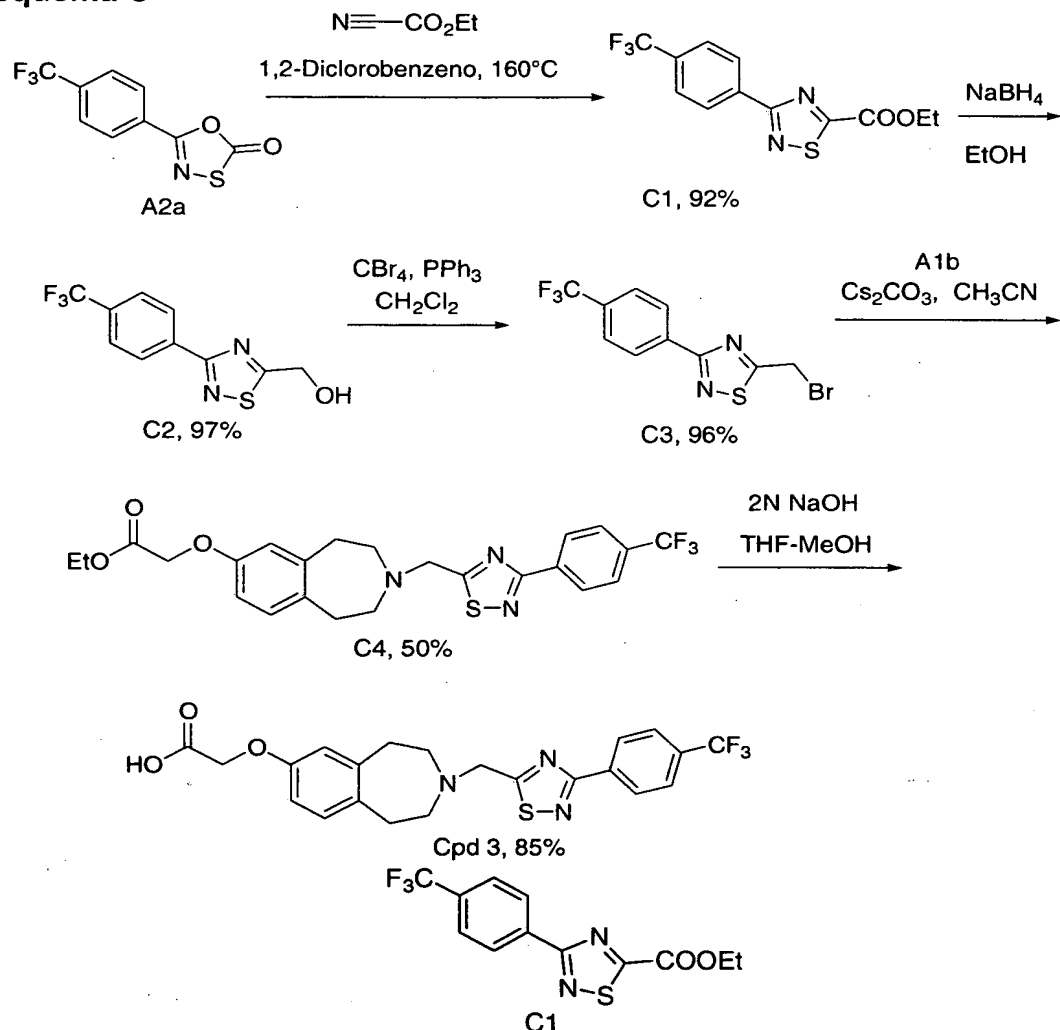
Exemplo C



Composto 3: Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema C.

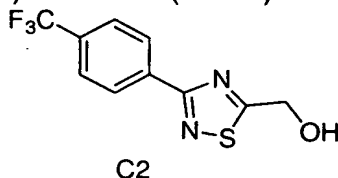
Esquema C



Éster etílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

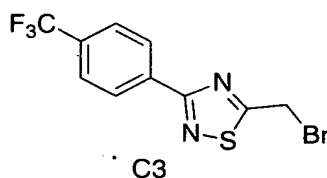
A mistura reacional de A2a (448 mg, 1,81 mmol) e cianoformiato de etila (722 mg, 7,29 mmols) em 1,2-diclorobenzeno (7 mL) foi aquecida a 160 °C durante 20 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna para fornecer 505 mg (92%) do C1 como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,57 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,49

(t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($M+H^+$).



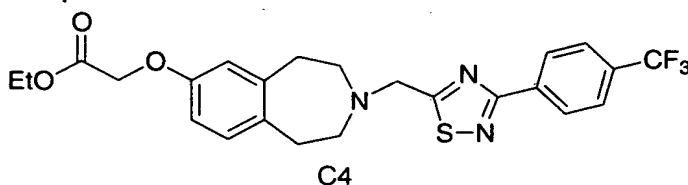
[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol

A uma solução do C1 (200 mg, 0,662 mmol) em EtOH (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaBH_4 (64 mg, 1,7 mmol). Após agitação durante 2 h, algumas gotas de água foram adicionadas para saciar o excesso de hidreto. EtOH foi evaporado, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer 167 mg (97%) do C2 como cristais esbranquiçados: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,65 (br, 1 H); MS (ES) m/z : 261 ($M+H^+$).



5-Bromometil-3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

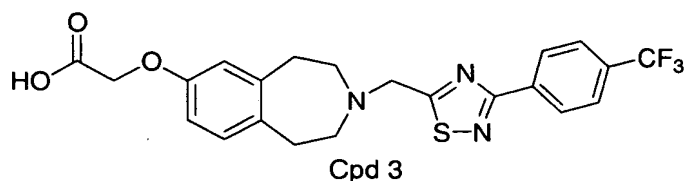
O Composto C3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A2d. O Composto C3 foi obtido como um sólido branco (96%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 4,83 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 321 ($M-H^+$).



Éster etílico de ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto C4 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A2e. O Composto C4 foi obtido como um sólido branco (50%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 2,95 - 2,83 (m, 8 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 492

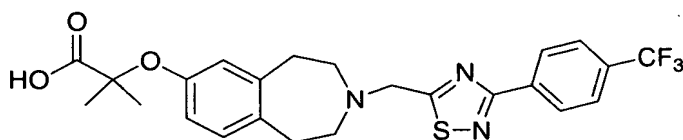
(M+H⁺).



Ácido {3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 1. O Composto 3 foi obtido como um sólido branco (85%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,22 (m, 4 H), 3,07 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 464 (M+H⁺).

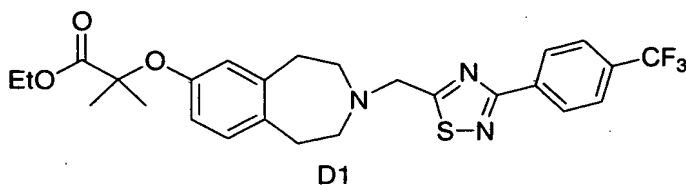
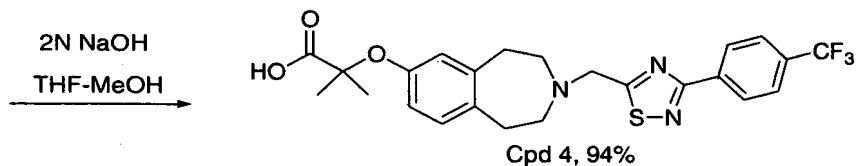
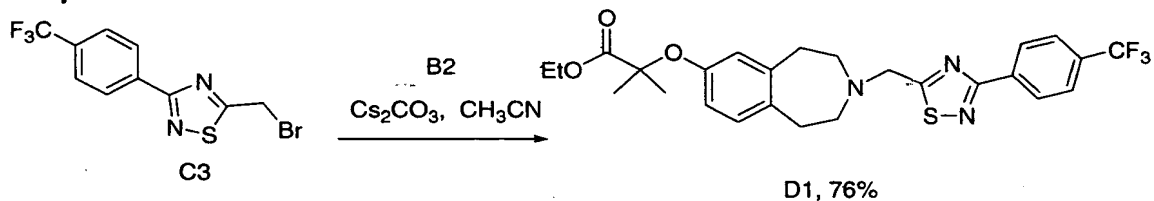
Exemplo D



Composto 4: Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

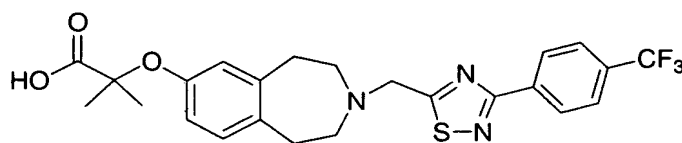
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema D.

10 Esquema D



Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto D1 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto B3. O Composto B3 foi obtido como um sólido branco (76%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,88 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).

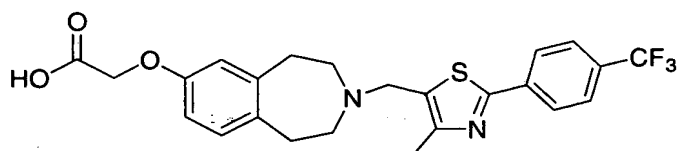


Cpd 4

Ácido 2-metil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 4 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 2. O Composto 4 foi obtido como um sólido branco (94%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

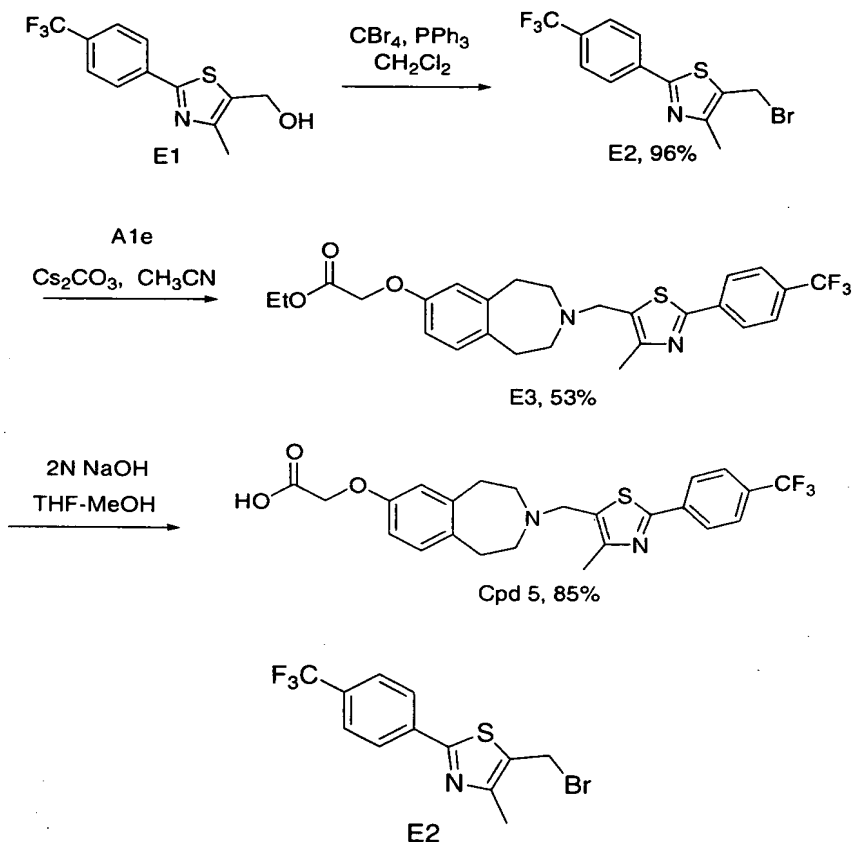
Exemplo E



Composto 5: Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

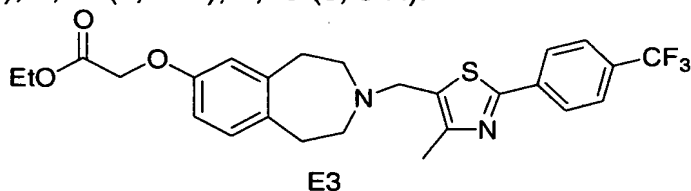
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema E.

Esquema E



5-Bromometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

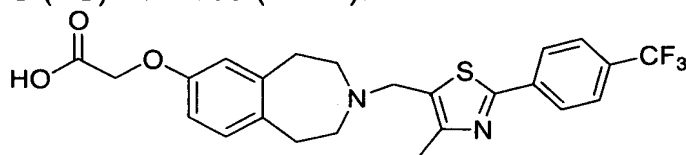
O Composto E2 foi preparado do Composto E1 (*Bioorg & Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13 (9), 1517-1521) seguindo um procedimento similar como para o Composto A2d. O Composto E2 foi obtido como um sólido branco (96%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H).



Éster etílico de ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto E3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A2e. O Composto E3 foi obtido como um sólido branco (53%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76-

(s, 2 H), 2,90 - 2,83 (m, 4 H), 2,72 - 2,64 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 505 ($M+H^+$).

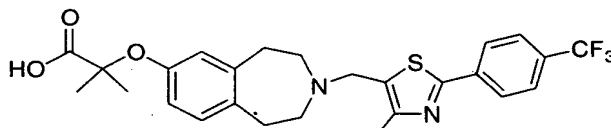


Composto 5

Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 5 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 1. O Composto 1 foi obtido como um sólido branco (85%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,40 - 2,85 (m, 8 H), 2,49 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 477 ($M+H^+$).

Exemplo F

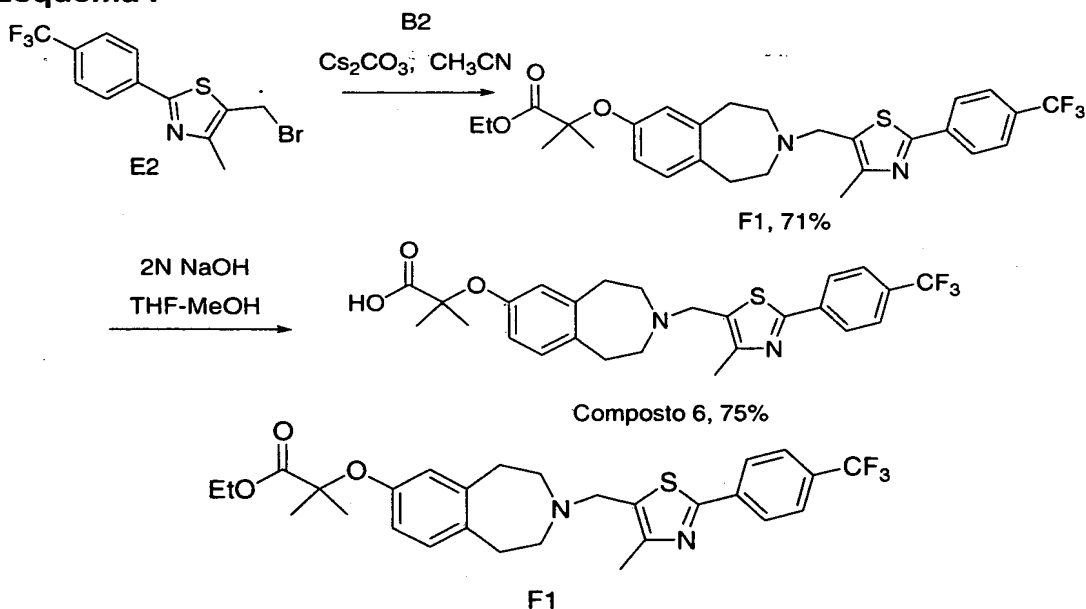


Composto 6: Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

10

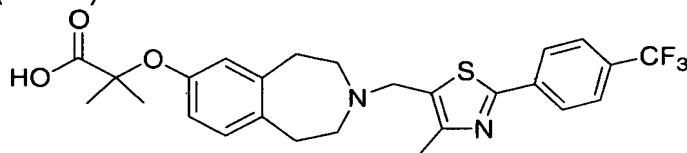
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema F.

Esquema F



Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

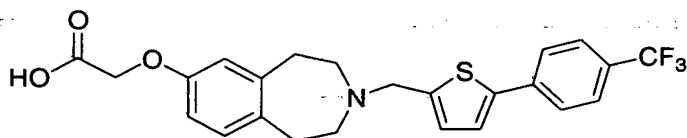
O Composto F1 foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto B3. O Composto F1 foi obtido como um sólido branco (71%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Composto 6
Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 6 foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto 2. O Composto 6 foi obtido como um sólido branco (75%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,31 - 3,24 (m, 4 H), 3,01 - 2,97 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

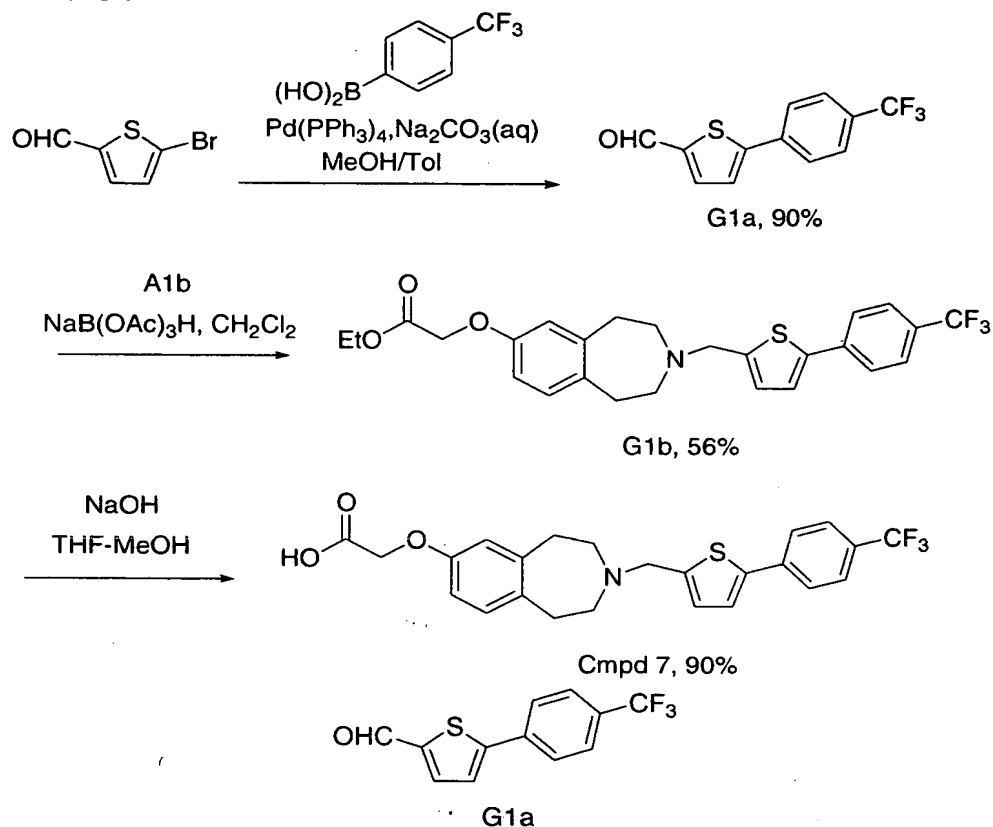
Exemplo G



Composto 7: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

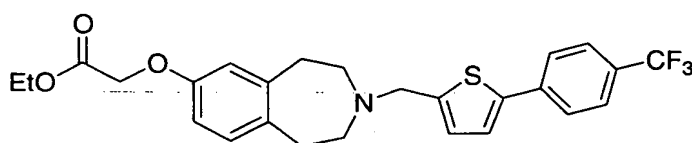
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema G1 ou G2.

Esquema G1



5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-carbaldeído

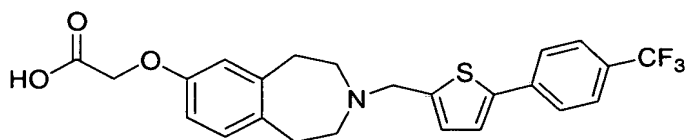
Uma mistura de 5-bromotiofeno-2-carboxialdeído (2 g, 10,5 mmols), ácido 4-trifluorometil-benzenoborônico (2,19 g, 11,5 mmols), $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$ (605 mg, 0,52 mmol) e 2N de Na_2CO_3 (21 mL, 42 mmols) em tolueno/MeOH (30 mL/15 mL) foi desgaseificada com N_2 e em seguida agitada a 80°C durante 18 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi dividida entre EtOAc e H_2O e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer o G1a (2,4 g, 90%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1 H), 7,79 - 7,77 (m, 3 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 279 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



G1b

Éster etílico de ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Uma mistura do A1b (100 mg, 0,401 mmol) e G1a (113 mg, 0,442 mmol) em diclorometano (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. Na(OAc)₃BH (170 mg, 0,803 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi em seguida agitada durante 17 h. NaHCO₃ saturado foi adicionado e a solução foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer o Composto G1b (110 mg, 56%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 2,91 - 2,87 (m, 4 H), 2,71 - 2,67 (m, 4 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 490 (M+H⁺).

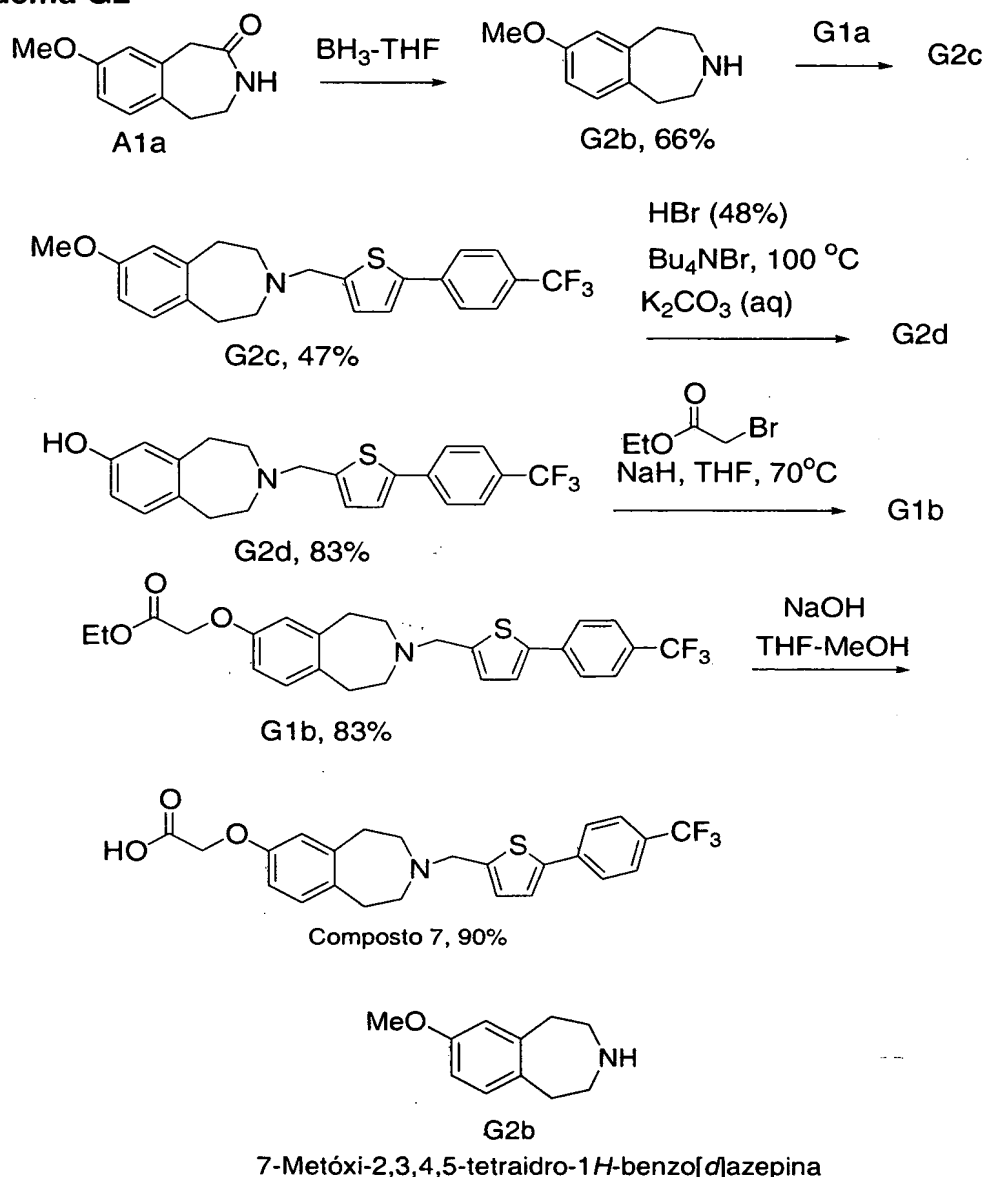


Composto 7

Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

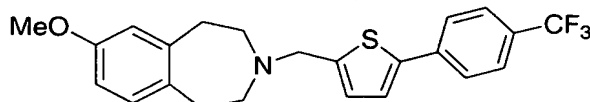
O Composto 7 foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto 1. O Composto 7 foi obtido como um sólido branco (90%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,35 - 3,28 (m, 4 H), 3,13 - 3,07 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 462 (M+H⁺).

Esquema G2



Solução de borano-THF a 1 M (1 mL, 1,02 mmol) foi adicionada
 gota a gota a uma solução gelada e agitada do A1a (1,91 g, 10 mmols, em
 5 THF (50 mL). A1a foi preparado de acordo com os procedimentos publica-
 dos (Pedido de Patente Européia nº 204349). O banho gelado foi removido e
 a solução foi aquecida ao refluxo durante 3 h. Sob resfriamento novamente
 para 0 °C, MeOH (2 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em
 temperatura ambiente durante 35 min e concentrada. O resíduo de sólido
 10 branco foi tratado com 6 N de HCl (50 mL) e a mistura foi aquecida ao reflu-
 xo durante 1 h e em seguida em temperatura ambiente durante a noite. A

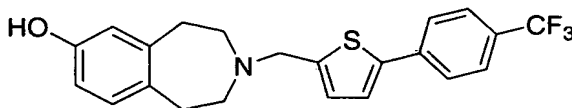
solução aquosa foi lavada com Et₂O e em seguida basificada com 5 N de NaOH até PH > 10 e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄), concentradas e secadas a vácuo para fornecer o G2b (1,17 g, 66%) como um óleo amarelo-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,70 - 6,60 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,01 - 2,83 (m, 8 H), 2,34 (br, 1 H).



G2c

7-Metóxi-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

A uma solução do G2b (2,02 g, 11,4 mmols) e G1a (2,92 g, 11,4 mmols) em diclorometano (50 mL) foi adicionado AcOH (0,65 mL, 11,4 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 1,5 h. Na(OAc)₃BH (3,62 g, 17,1 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi em seguida agitada durante mais 20 h. 2 N de NaOH foram adicionados (PH ~ 11) e a solução foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer o G2c (2,23 g, 47%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,66 - 6,62 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,72 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 418 (M+H⁺).

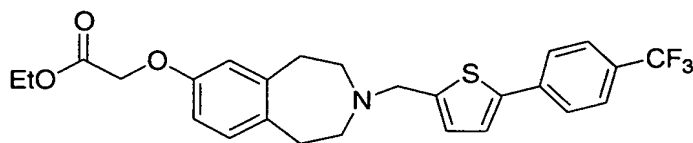


G2d

3-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Uma mistura do G2c (2,21 g, 5,30 mmols), HBr (48%, 6,0 mL, 53,0 mmols) e Bu₄NBr (171 mg, 0,53 mmol) em AcOH (6 mL) foi agitada a 100 °C durante 16,5 h. K₂CO₃ saturado foi adicionado até PH ~ 10 e a solução extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas para fornecer o G2d (1,77 g, 83%) como um sólido bege: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,4

Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,57 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404 ($M+H^+$).

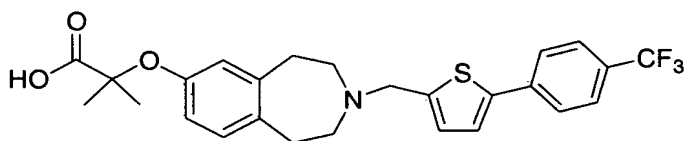


G1b

Éster etílico de ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

- A uma solução de NaH (60% em óleo mineral, 317 mg, 7,93 mmols) em THF (12 mL) foi adicionado o G2d (1,07 g, 2,64 mmols) em THF (5 mL) seguido por bromoacetato de etila (0,35 mL, 3,17 mmols). Após agitação em refluxo durante 1 h, a mistura reacional foi resfriada, saciada com solução de NH_4Cl saturada e dividida entre éter e água. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer o G1b (1,02 g, 79%), que foi também convertido no Composto 7 como descrito acima.

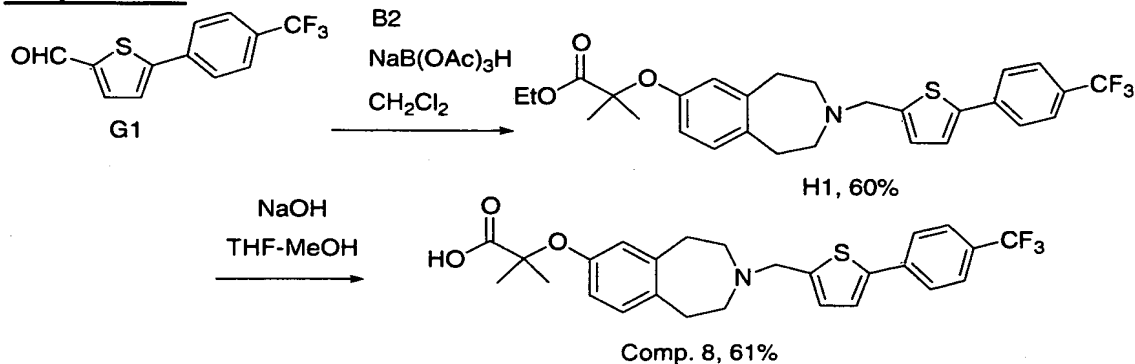
Exemplo H

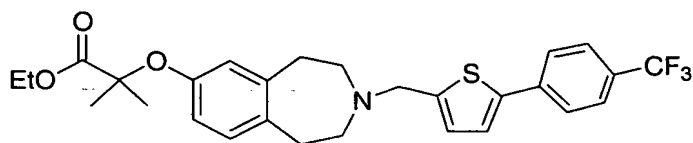


Composto 8: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema H.

Esquema H

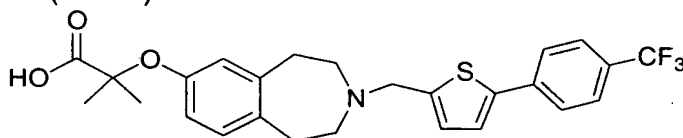




H1

Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto H1 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G2. O Composto H1 foi obtido como um sólido branco (60%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,94 - 6,91 (m, 2 H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 518 ($\text{M}+\text{H}^+$).

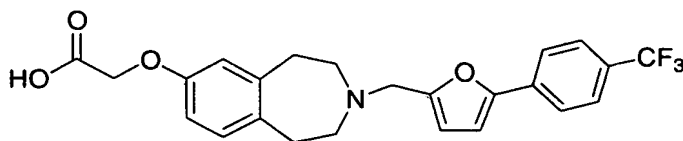


Composto 8

Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 8 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 2. O Composto 8 foi obtido como um sólido branco (61%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,21 - 3,00 (m, 8 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo I

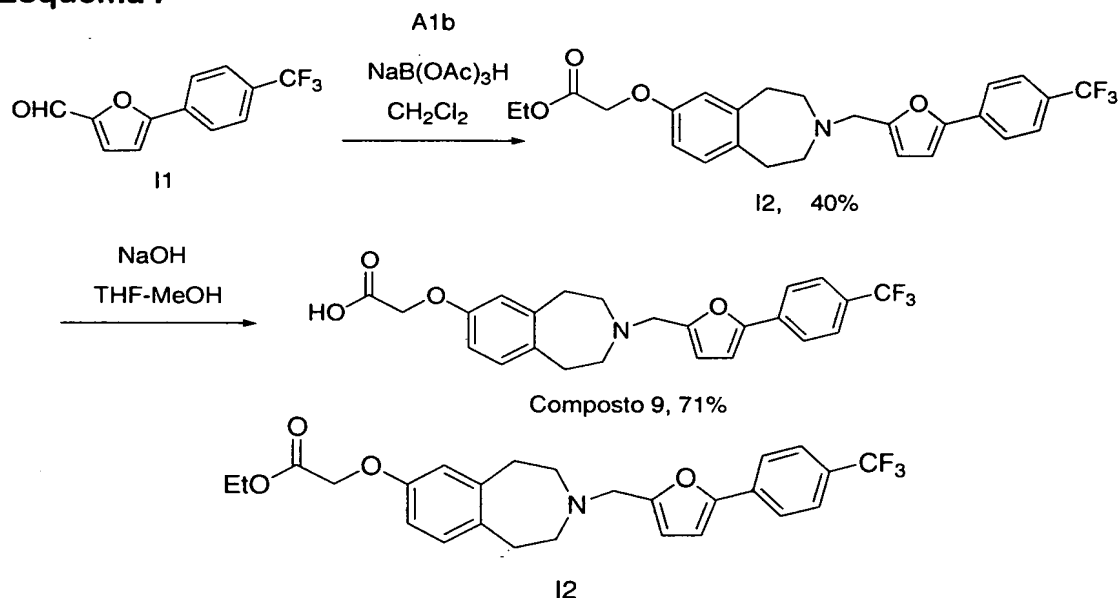


Composto 9: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

15

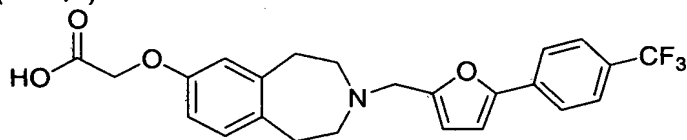
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema I.

Esquema I



Éster etílico de ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto I2 foi preparado do Composto I1 (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(13), 2159-2161) utilizando-se um procedimento similar como para o Composto G2. O Composto I2 foi obtido como um sólido branco (40%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 6,60 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 4 H), 2,73 - 2,67 (m, 4 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

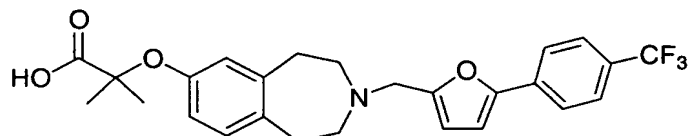


Composto 9

Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

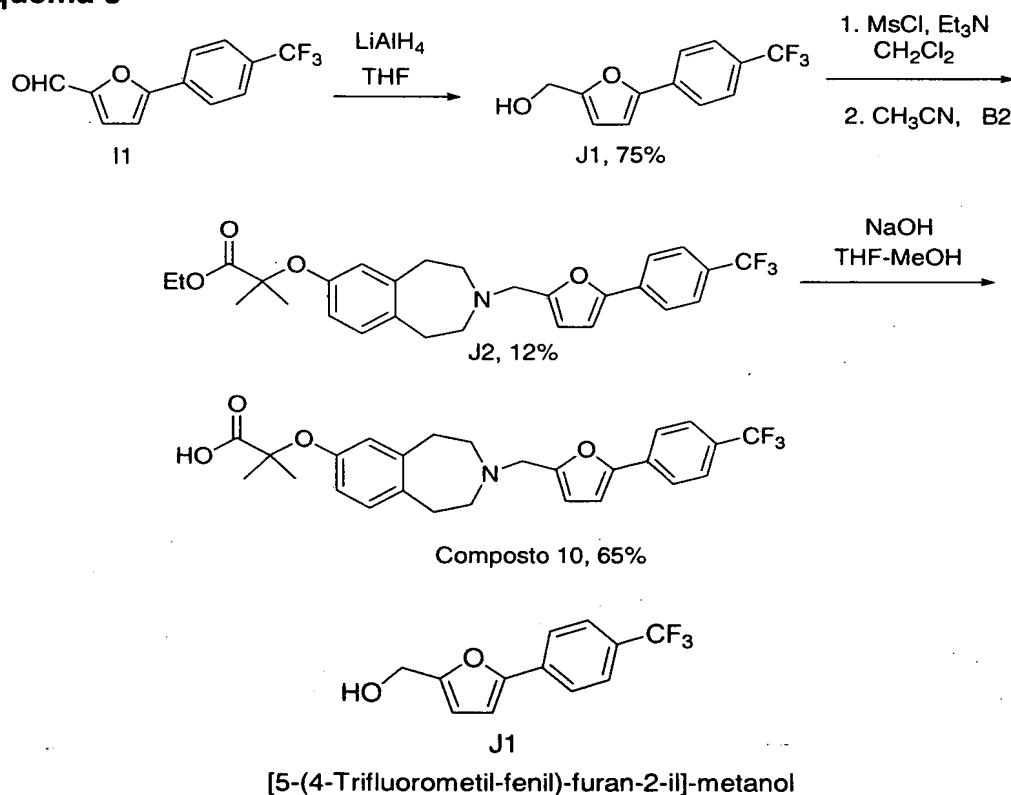
10

O Composto 9 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 1. O Composto 9 foi obtido como um sólido branco (71%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 - 6,94 (m, 2 H), 6,75 - 6,69 (m, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo J

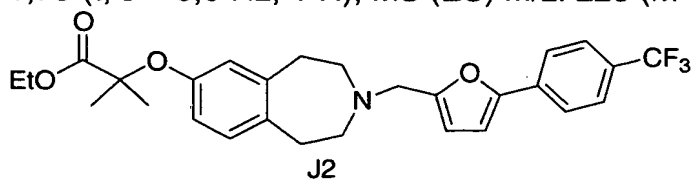
Composto 10: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema J.

Esquema J

5

O Composto J1 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto E1. O Composto J1 foi obtido como um sólido branco (75%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 225 (M-OH).



Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

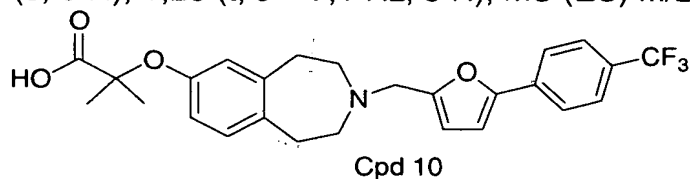
10

Uma mistura do J1 (80 mg, 0,33 mmol), cloreto de metanossul-

fonila (38 mg, 0,33 mmol) e trietilamina (230 μ L, 1,65 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. O Composto B2 (50 mg, 0,165 mmol) em CH_3CN (1 mL) foi adicionado e a solução foi agitada durante a noite sob N_2 . A mistura resultante foi concentrada e purificada por

5 cromatografia de coluna (EtOAc/hexano) para fornecer 10 mg (12%, 2 etapas) do J2 como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,71

10 (m, 4 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

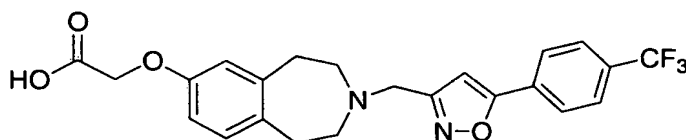


Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 10 foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto 2. O Composto 2 foi obtido como um sólido branco (65%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,10 - 7,05 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

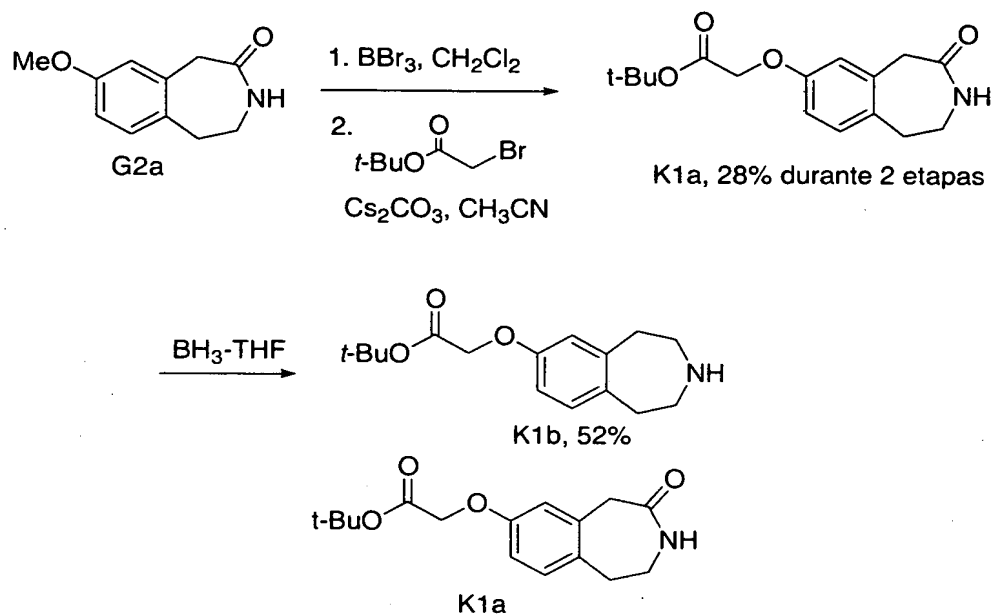
Exemplo K



Composto 11: Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

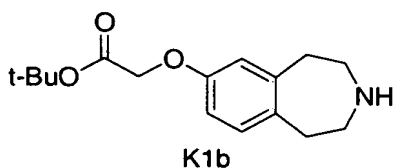
O composto do título foi feito de acordo com os Esquemas K1 e K2.

Esquema K1



Éster *terc*-butílico de ácido (4-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

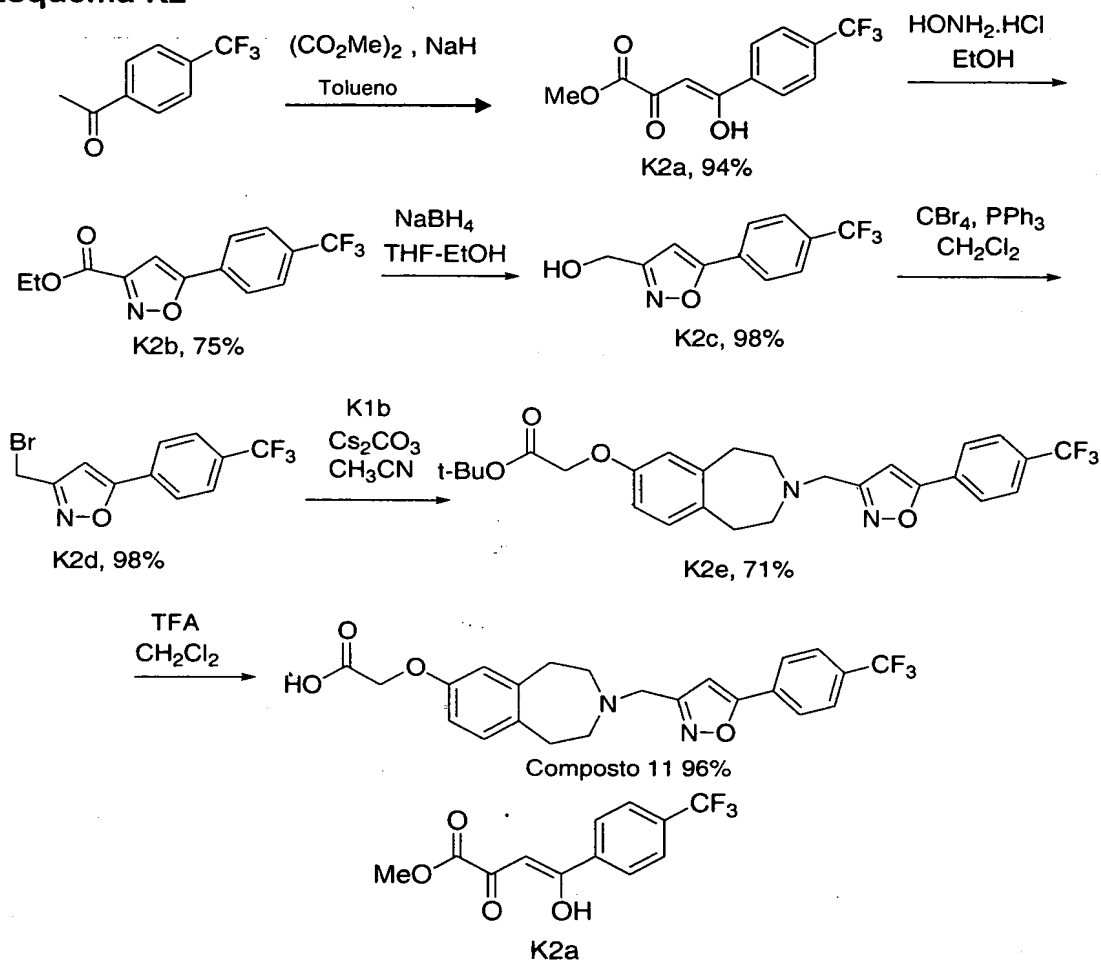
O Composto K1a foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A1b. O Composto K1a foi obtido como um sólido branco (28% durante 2 etapas): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,4$, 2,7 Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,79 (brs, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Éster *terc*-butílico de ácido (2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto K1b foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto A1c. O Composto K1b foi obtido como um óleo amarelo (52%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,2$, 2,6 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 2,93 - 2,84 (m, 8 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

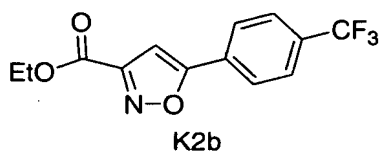
Esquema K2



Éster metílico de ácido 4-hidróxi-2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enóico

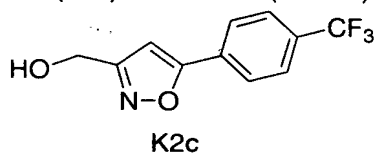
5 A uma solução de 1-(4-trifluorometil-fenil)etanona (2,0 g, 10,6mmols) e oxilato de dimetila (1,63 g, 13,8 mmols) em tolueno (50 mL) a 0°C foi adicionado NaH porção a porção (60%, 636 mg, 15,9 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e em seguida a 60°C durante 2 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, H_2O foi adicionada lentamente para saciar a reação. A mistura foi acidificada com 1 N de HCl e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer 2,74 g (94%) do K2a como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 297 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10



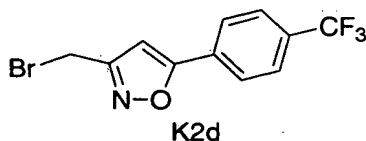
Éster etílico de ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

- A uma solução do K2a (2,7 g, 9,85 mmols) em EtOH (40 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio de hidroxilamina (2,05 g, 29,5 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e em seguida a 80 °C durante 2 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado e lavado com EtOH. O sólido branco foi secado sob vácuo para fornecer 2,0 g (75%) do K2b: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 4,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).



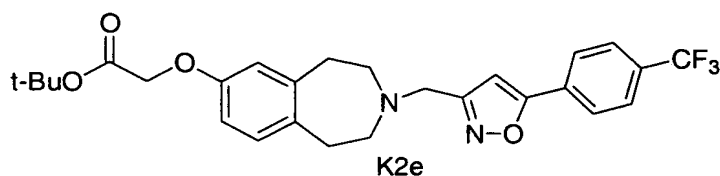
[5-(4-Trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol

- O Composto K2c foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto C2. O Composto K2c foi obtido como um sólido branco (98%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 244 ($\text{M}+\text{H}^+$).



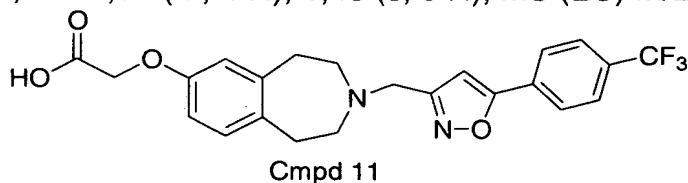
3-Bromometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol

- O Composto K2d foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A2d. O Composto K2d foi obtido como um sólido branco (98%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster *tert*-butilico de ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

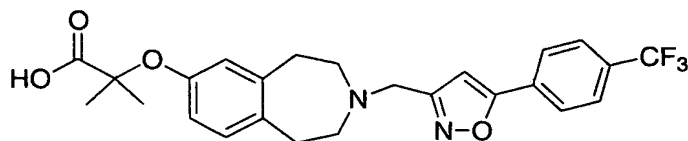
O Composto K2e foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto A2e. O Composto K2e foi obtido como um sólido branco (71%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,90 - 2,86 (m, 4 H), 2,72 - 2,67 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

A uma solução do K2e (38,5 mg, 0,076 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h, concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer 30 mg (96%) do composto 11 como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 4 H), 3,5 (m, 4 H), 3,18 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

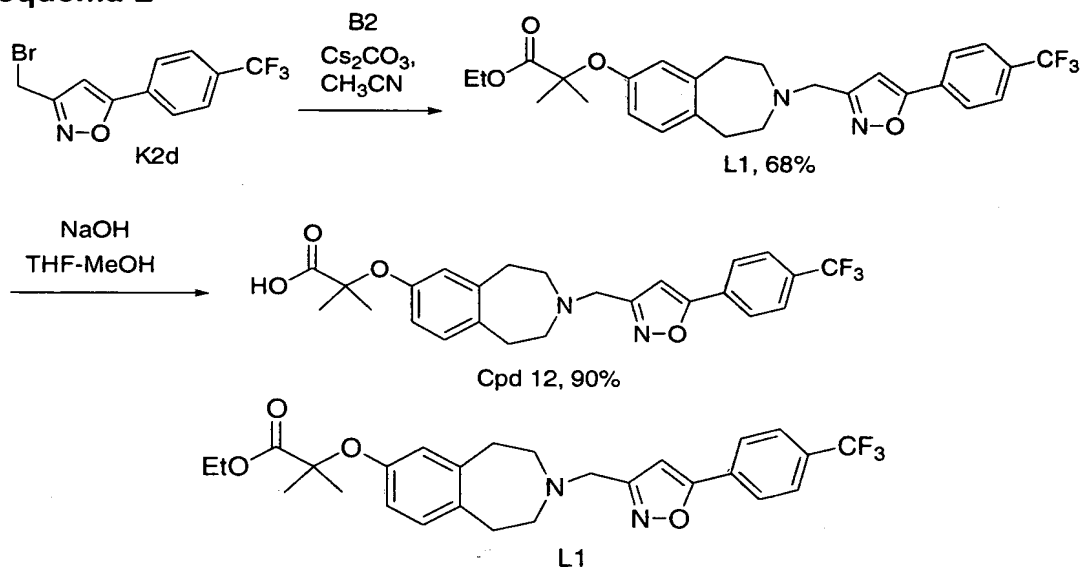
Exemplo L



Composto 12: Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-propiónico

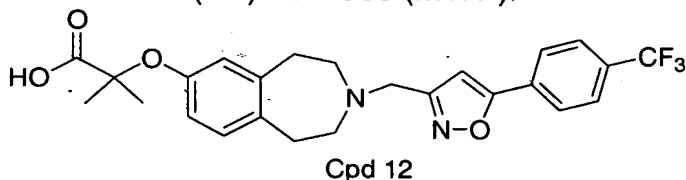
15

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema L.

Esquema L

Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

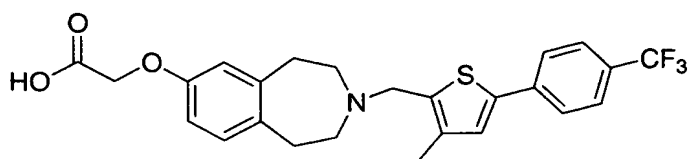
O Composto L1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto B3. O Composto L1 foi obtido como um sólido branco (68%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,88 - 2,86 (m, 4 H), 2,73 - 2,70 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido 2-metil-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 12 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 2. O Composto 12 foi obtido como um sólido branco (90%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

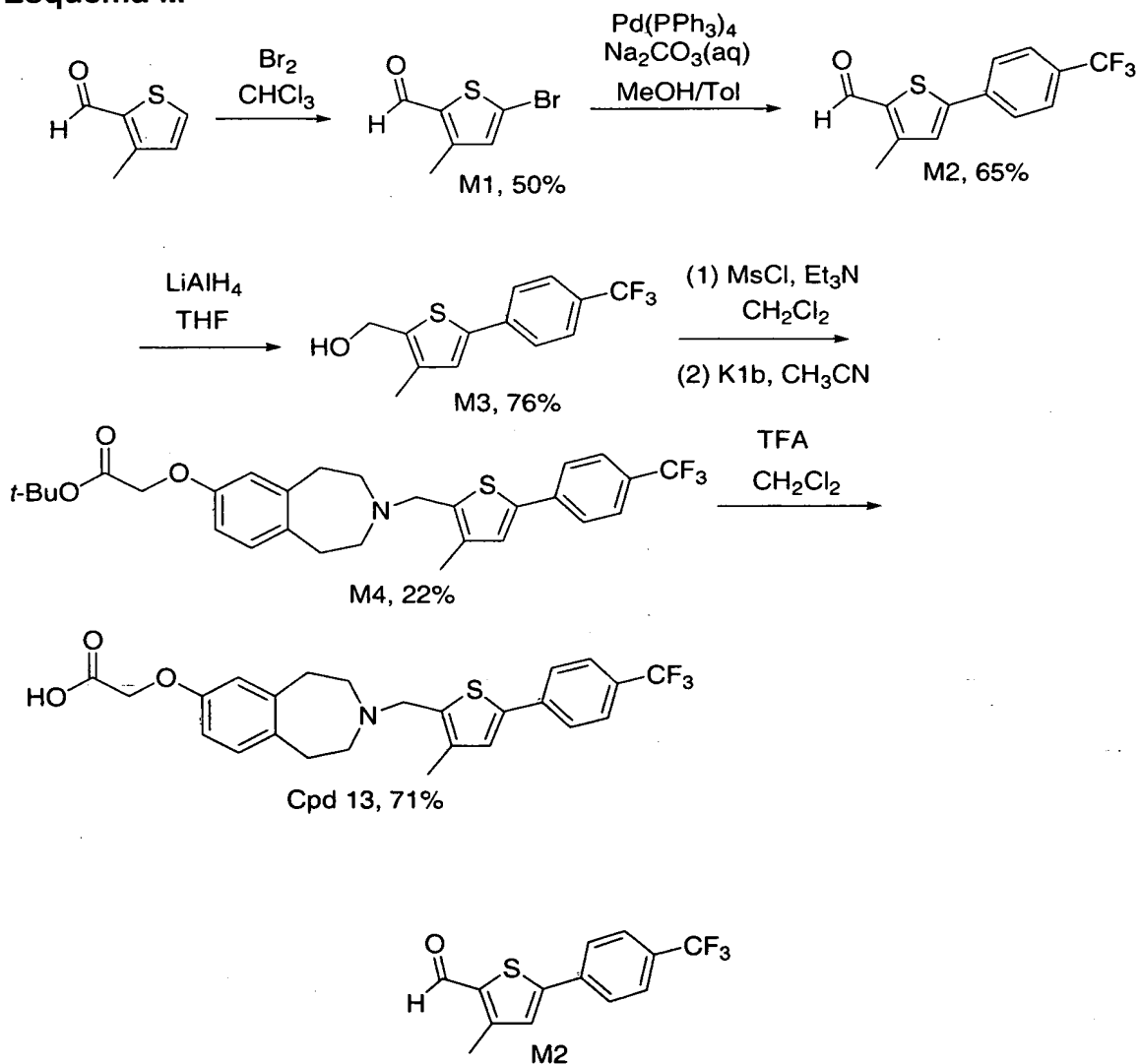
Exemplo M



Composto 13: Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

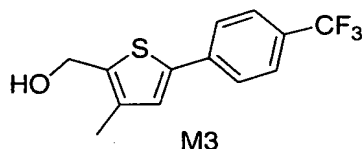
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema M.

Esquema M



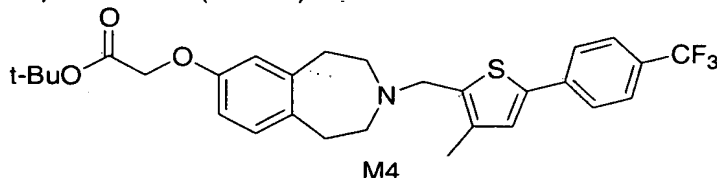
- O Composto M2 foi preparado do Composto M1 (*J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1972**, 1866) seguindo o mesmo procedimento como para o Composto G1a. O Composto M2 foi obtido como um sólido cristalino branco (65%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,05 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H),

7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 2,61 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 293 ($M+Na^+$).



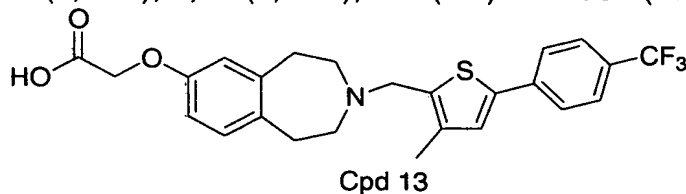
[3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-metanol

O Composto M3 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto E1. O Composto M3 foi obtido como um sólido branco (76%): 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,68 (brs, 1 H); MS (ES) m/z : 255 ($M-OH$).



Éster *terc*-butílico de ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto M4 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto J2. O Composto M4 foi obtido como um sólido branco (22%): 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 532 ($M+H^+$).

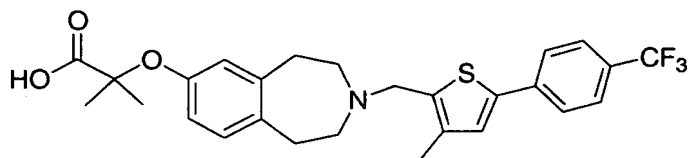


Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 13 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 11. O Composto 13 foi obtido como um sólido branco (71%): 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,73 - 6,70 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H); MS

(ES) m/z : 476 ($M+H^+$).

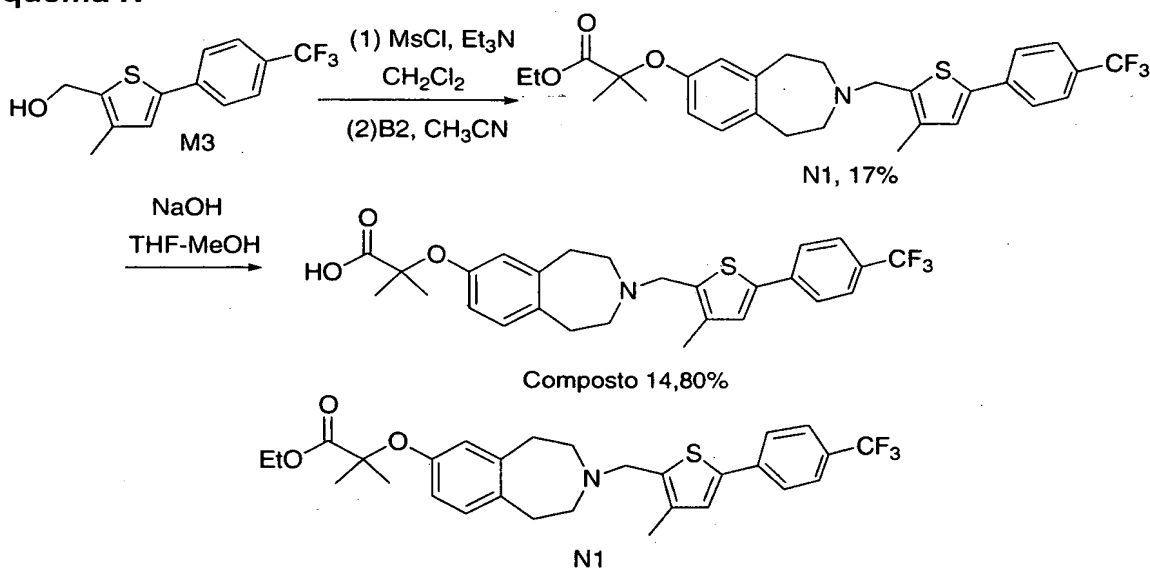
Exemplo N



Composto 14: Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema N.

Esquema N

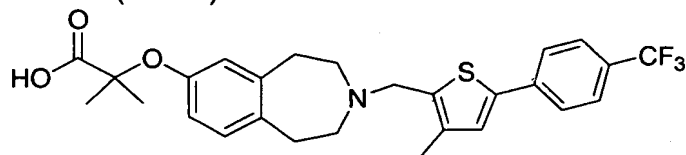


Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

5

O Composto N1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto M4. O Composto N1 foi obtido como um sólido branco (17%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 532 ($M+H^+$).

10

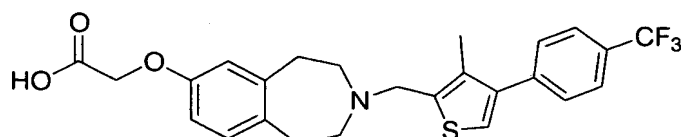


Cpd 14

Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 14 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 2. O Composto 14 foi obtido como um sólido branco (80%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,29 (m, 4 H), 3,13 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

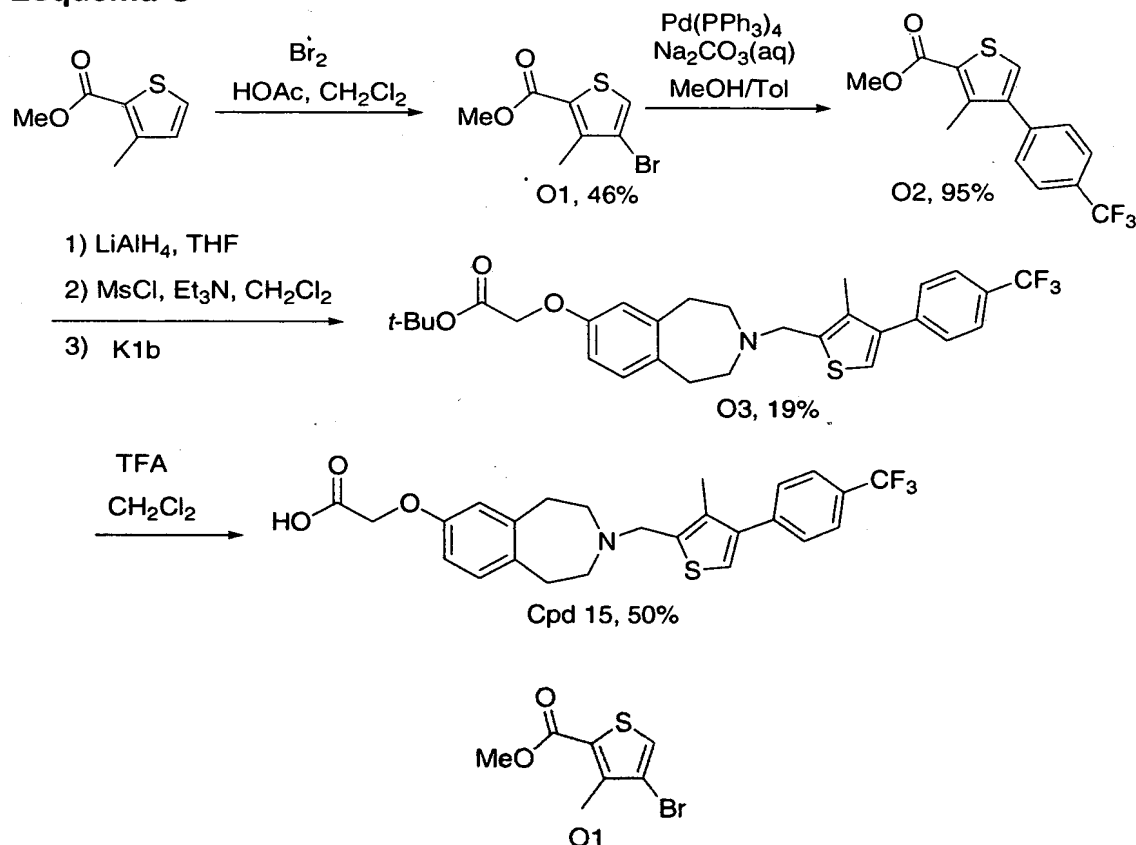
Exemplo O



Composto 15: Ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema O.

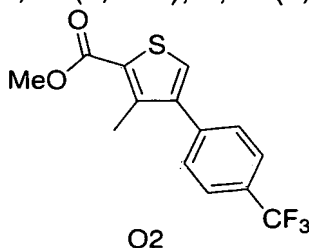
Esquema O



Éster metílico de ácido 4-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico

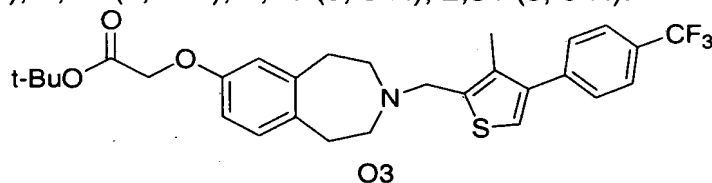
A uma solução de éster metílico de ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico (2,0 g, 12,8 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) e ácido acético (10 mL)

foi adicionado Br₂ (0,79 mL, 15,3 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 h e em seguida dividida entre CH₂Cl₂ e H₂O. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio saturada, secadas (Na₂SO₄), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer 1,4 g (46%) do O1 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H).



Éster metílico de ácido 3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

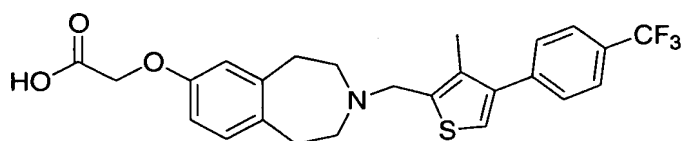
O Composto O2 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto G1. O Composto O2 foi obtido como um sólido branco (95%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).



{3-[3- Éster *terc*-butílico de ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

A solução do O2 (590 mg, 2,0 mmols) em THF (10 mL) a 0 °C foi adicionado 1,0 M de LiAlH₄ (2,16 mL, 2,16 mmols) em THF. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Água foi lentamente adicionada e o sólido precipitado foi filtrado e enxaguado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com NH₄Cl saturado e a solução aquosa foi extraída novamente com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas para fornecer um sólido bruto. Foi utilizado para realizar um procedimento similar à preparação do Composto J2 e forneceu o composto O3 como um sólido branco (19%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H),

7,16 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 532 ($M+H^+$).

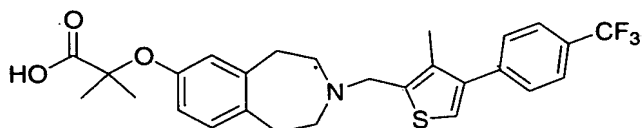


Composto 15

Ácido {3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 15 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o composto 11. O Composto 15 foi obtido como um sólido branco (50%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 - 6,67 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,01 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($M+H^+$).

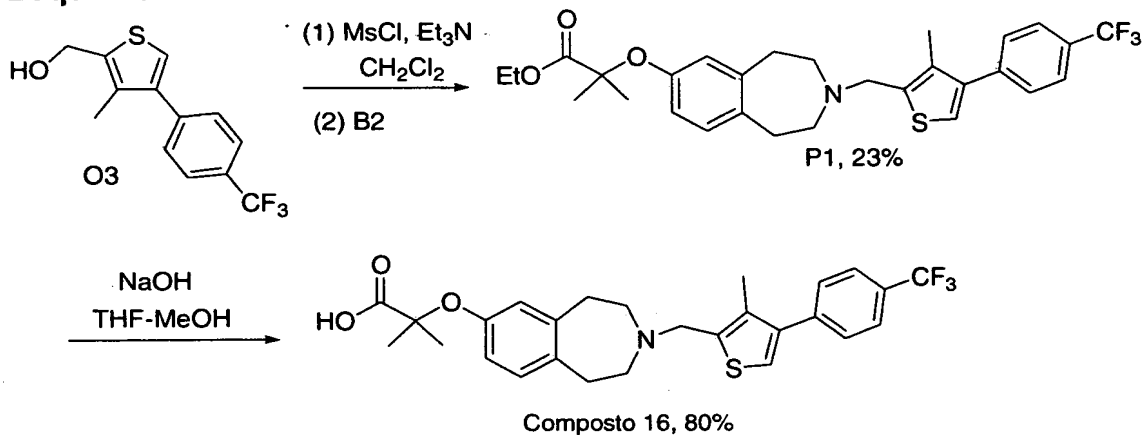
10 Exemplo P

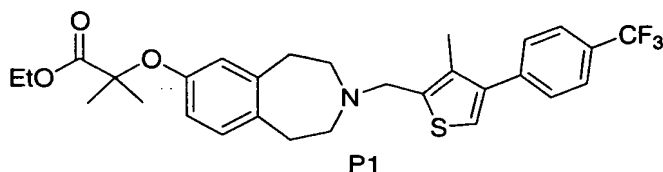


Composto 16: Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema P.

Esquema P

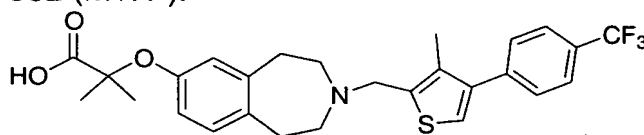




P1

Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto P1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto J2. O Composto P1 foi obtido como um sólido branco (23%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

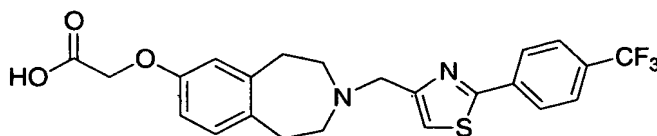


Composto 16

Ácido 2-metil-2-{3-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

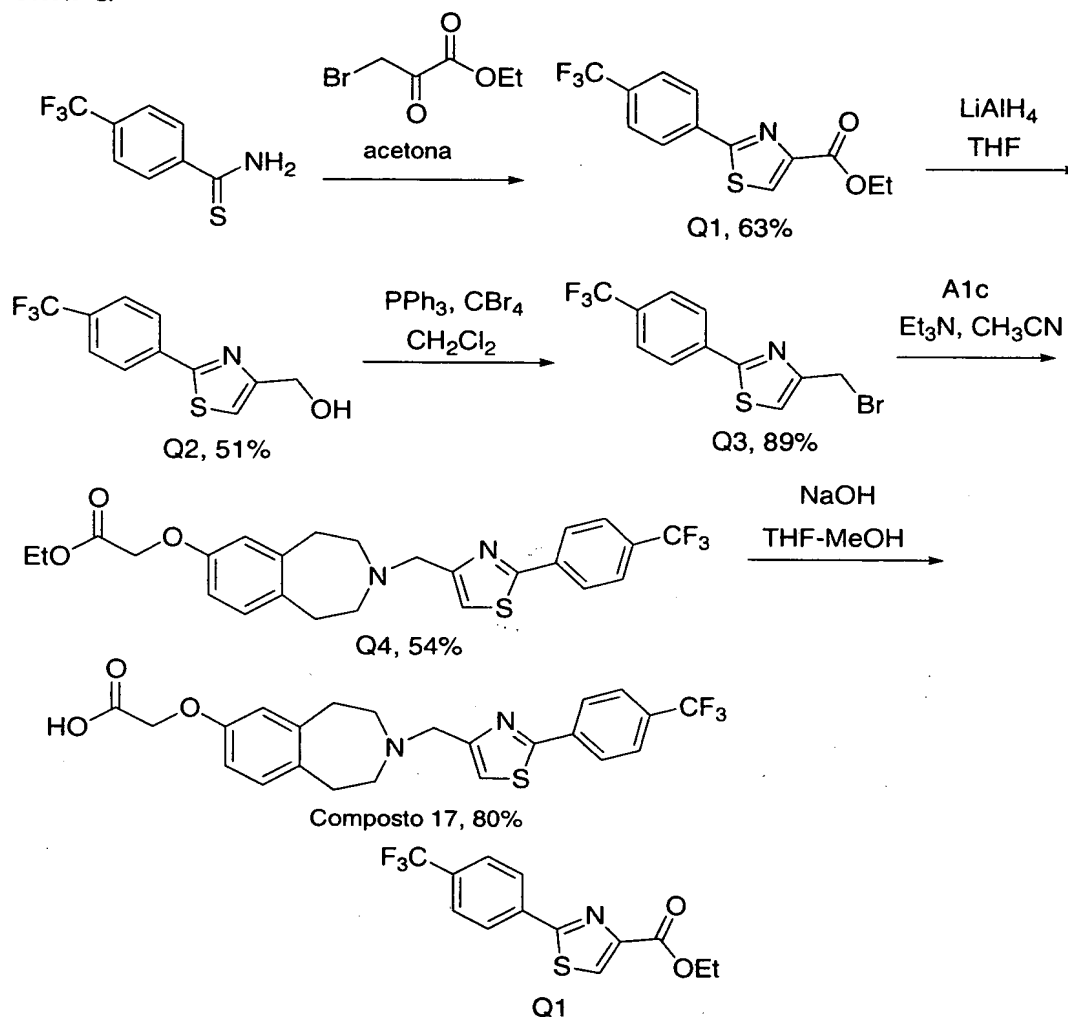
O Composto 16 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 2. O Composto 16 foi obtido como um sólido branco (80%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,56 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,73 - 6,68 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,30 - 3,12 (m, 4 H), 2,95 - 2,89 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo Q



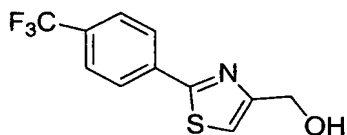
Composto 17: Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Esquema Q



Éster etílico de ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

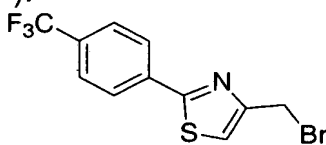
5 A uma solução agitada de 4-trifluorometiltiobenzamida (2,05 g, 10 mmols) em acetona (10 mL) foi adicionado bromopiruvato de etila (1,95 g, 10 mmols) em acetona (10 mL) gota a gota. A mistura foi agitada ao refluxo durante 3 h. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a solução foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer 1,9 g (63%) do Composto Q1 como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Q2

[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-metanol

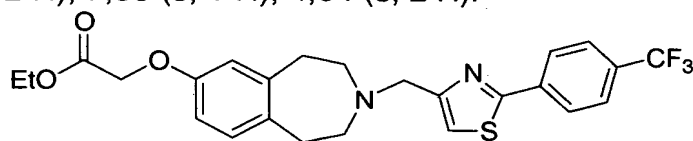
O Composto Q2 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto E1. O Composto Q2 foi obtido como um sólido branco (51%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 4,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Q3

4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

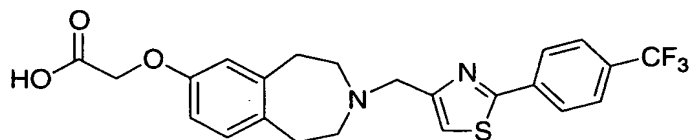
O Composto Q3 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2d. O Composto Q3 foi obtido como um sólido branco (89%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H).



Q4

Éster etílico de ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto Q4 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2e. O Composto Q4 foi obtido como um sólido branco (54%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,94 - 2,88 (m, 4 H), 2,79 - 2,71 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

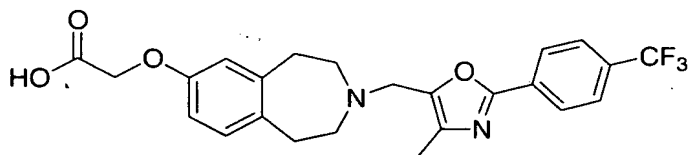


Composto 17

{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 17 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2e. O Composto 17 foi obtido como um sólido branco (80%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,71 - 6,68 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo R

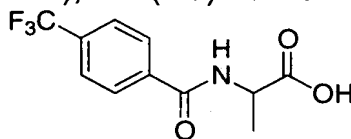


Composto 18: Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema R.

A uma solução de cloridrato de éster terc-butilíco de ácido 2-aminopropiônico (2,18 g, 12 mmols) e trietil amina (3,03 g, 30 mmols) em CH_2Cl_2 (60 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de 4-trifluorometilbenzoíla (1,48 mL, 10 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h e em seguida lavada com H_2O , 1 N de HCl e H_2O . Após secagem sobre Na_2SO_4 , a solução foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer 3,0 g (95%) do R1 como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz,

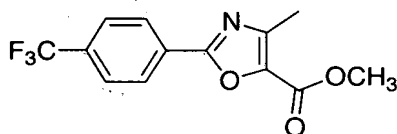
CDCl₃) δ 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,83 (brs, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 1,51 (s, 12 H); MS (ES) m/z : 316 (M-H⁺).



R2

Ácido 2-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-propionico

O Composto R2 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 11. O Composto R2 foi obtido como um sólido branco (cru): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

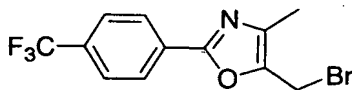


R3

Éster metílico de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico

A uma solução do R2 (1,95 g, 7,47 mmols) em tolueno (30 mmols) e CH₂Cl₂ (7,5 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (6,52 mL, 74,7 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h e concentrada.

Ao intermediário bruto acima a 0°C foi adicionado Et₃N (1,53 mL, 11,2 mmols) seguido por MeOH (56 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer 1,06 g (50%) do R3 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 286 (M+H⁺).

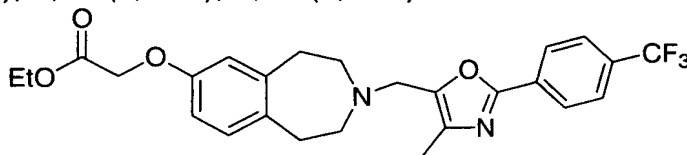


R4

5-Bromometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol

O Composto R3 foi reduzido para fornecer um intermediário de álcool bruto seguindo o mesmo procedimento como na preparação do composto E1. O Composto R4 foi preparado seguindo o mesmo procedimento

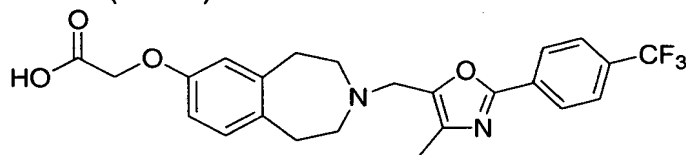
como para o Composto A2d. O Composto R4 foi obtido como um sólido branco (61%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H).



R5

Éster etílico de ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto R5 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2e. O Composto R5 foi obtido como um sólido branco (44%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 4 H), 2,72 - 2,68 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

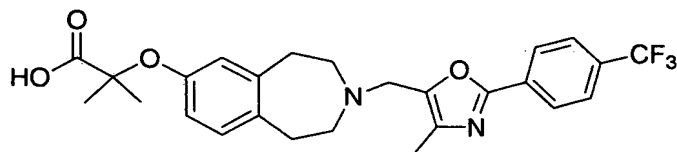


Cpd 18

Ácido {3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 18 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2e. O Composto 18 foi obtido como um sólido branco (50%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,70 - 6,67 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 3,05 - 2,95 (m, 4 H), 2,90 - 2,80 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$).

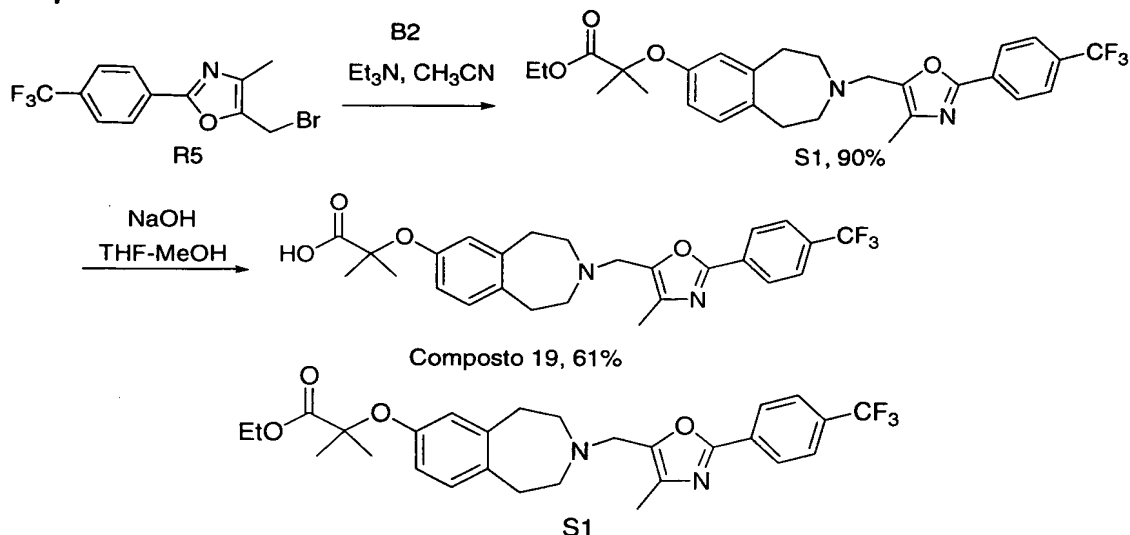
Exemplo S



Composto 19: Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico.

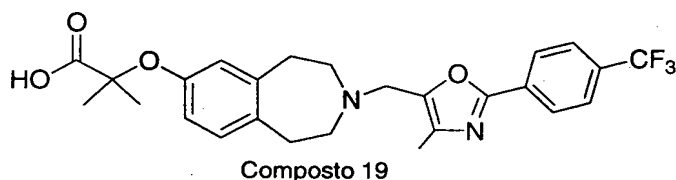
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema S.

Esquema S



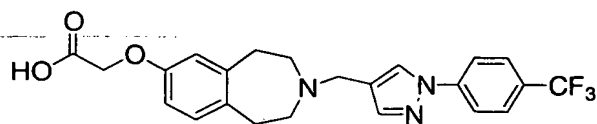
Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto S1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto B3. O Composto S1 foi obtido como um sólido branco (90%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,90 - 2,82 (m, 4 H), 2,70 - 2,63 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}^+$).



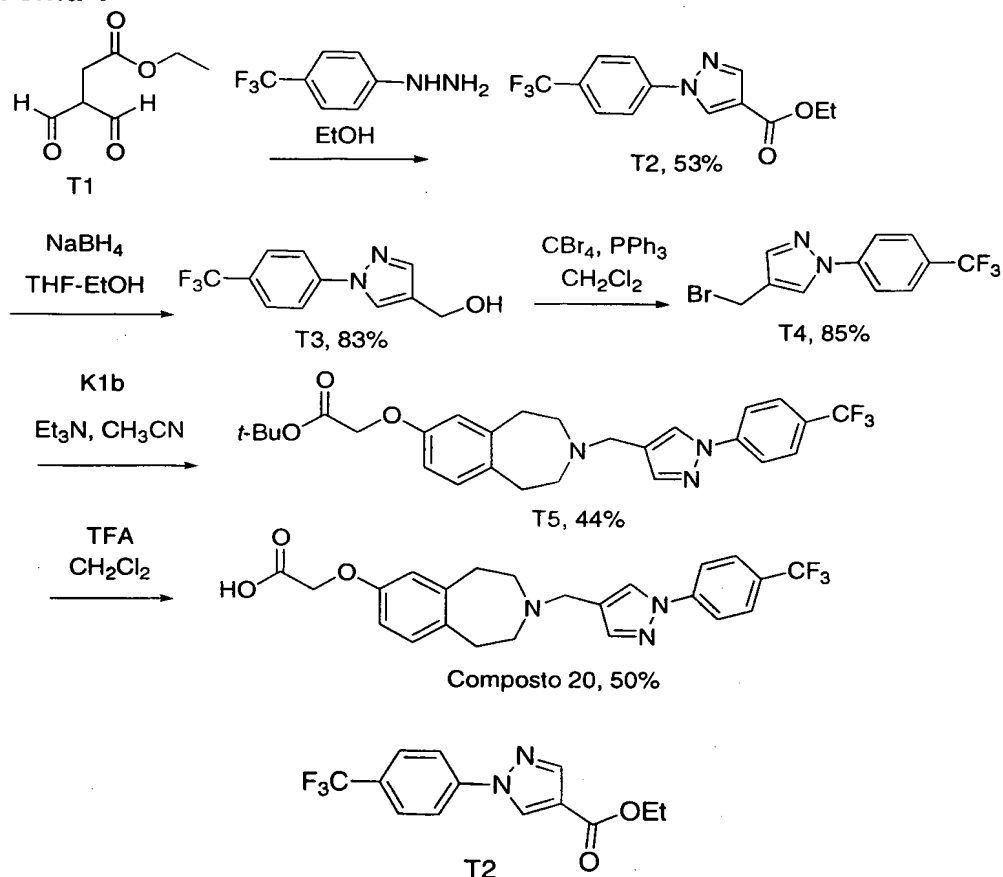
Ácido 2-metil-2-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 19 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 2. O Composto 19 foi obtido como um sólido branco (61%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,25 - 3,02 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 20

Composto 20: Ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

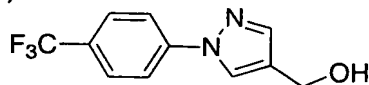
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema T.

Esquema T

Éster etílico de ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 A uma solução do T1 (864 mg, 6 mmols, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2217-2218) em EtOH (6 mL) a 0°C foi adicionado (4-trifluorometilfenil)hidrazina (1,06 g, 6 mmols) em EtOH (30 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias e em seguida lavada com H₂O, 1 N de HCl e H₂O. Após secagem sobre Na₂SO₄, a solução foi concentrada e
- 10 purificada por cromatografia de coluna para fornecer 3,0 g (95%) do R1 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2

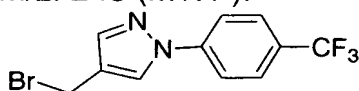
H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



T3

[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-metanol

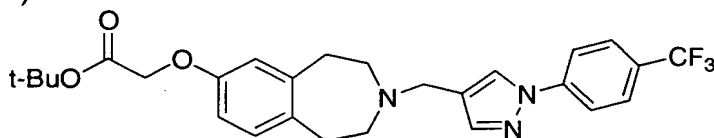
O Composto T3 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como na preparação do K2c. O Composto T3 foi obtido como um sólido branco (83%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 1,66 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 243 ($\text{M}+\text{H}^+$).



T4

4-Bromometil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol

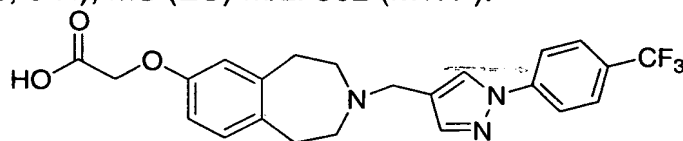
O Composto T4 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2d. O Composto T4 foi obtido como um sólido branco (85%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1 H), 7,75 - 7,60 (m, 5 H), 4,43 (s, 2 H).



T5

Éster *terc*-butílico de ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto T5 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto B3. O Composto T5 foi obtido como um sólido branco (44%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 3 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,93 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



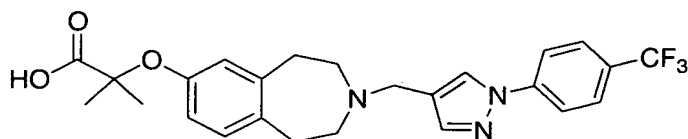
Composto 20

Ácido {3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 20 foi preparado seguindo o mesmo procedimento

como na preparação do Composto 11. O Composto 20 foi obtido como um sólido branco (50%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,93 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,84 - 3,78 (m, 2 H), 3,25 - 2,99 (m, 6 H); MS (ES) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

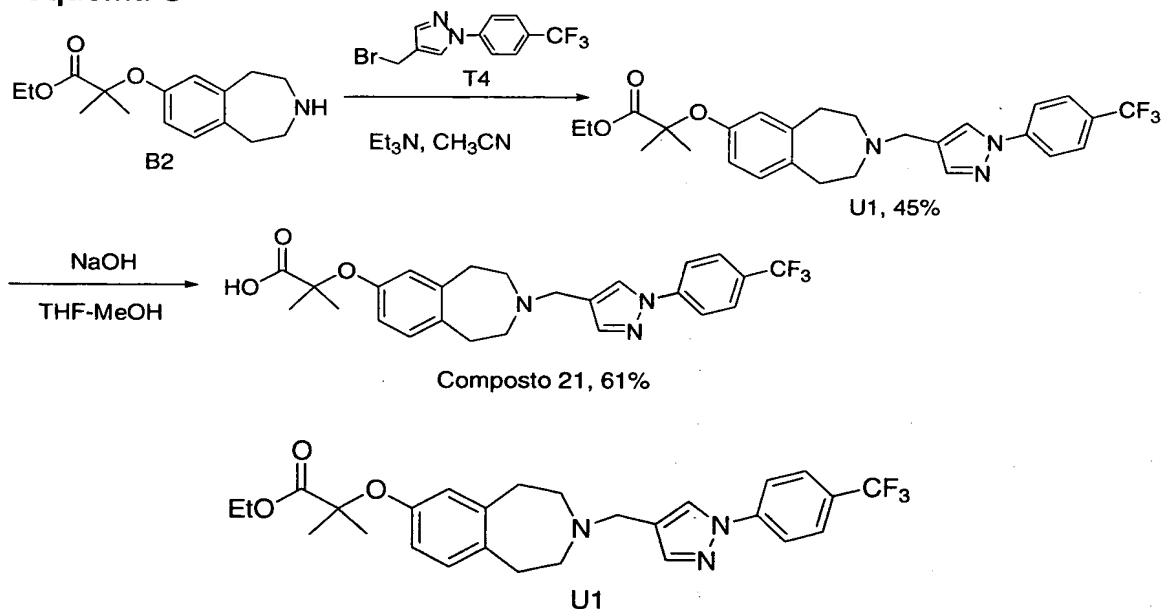
Exemplo U



Composto 21: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema U.

Esquema U



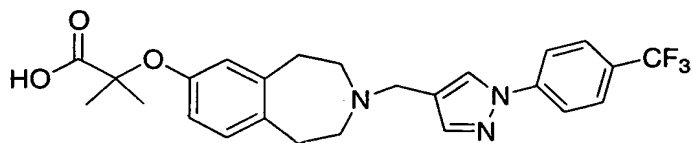
Éster etílico de ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

10

O Composto U1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto B3. O Composto U1 foi obtido como um sólido branco (45%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,75 - 7,68 (m, 3 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,96 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z :

15

502 (M+H⁺).

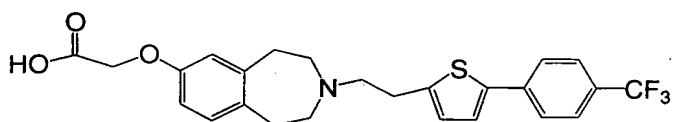


Composto 21

Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-propiónico

O Composto 21 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto 2. O Composto 21 foi obtido como um sólido branco (61%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,75 - 6,67 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,30 - 3,10 (m, 4 H), 2,81 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H); MS (ES) *m/z*: 474 (M+H⁺).

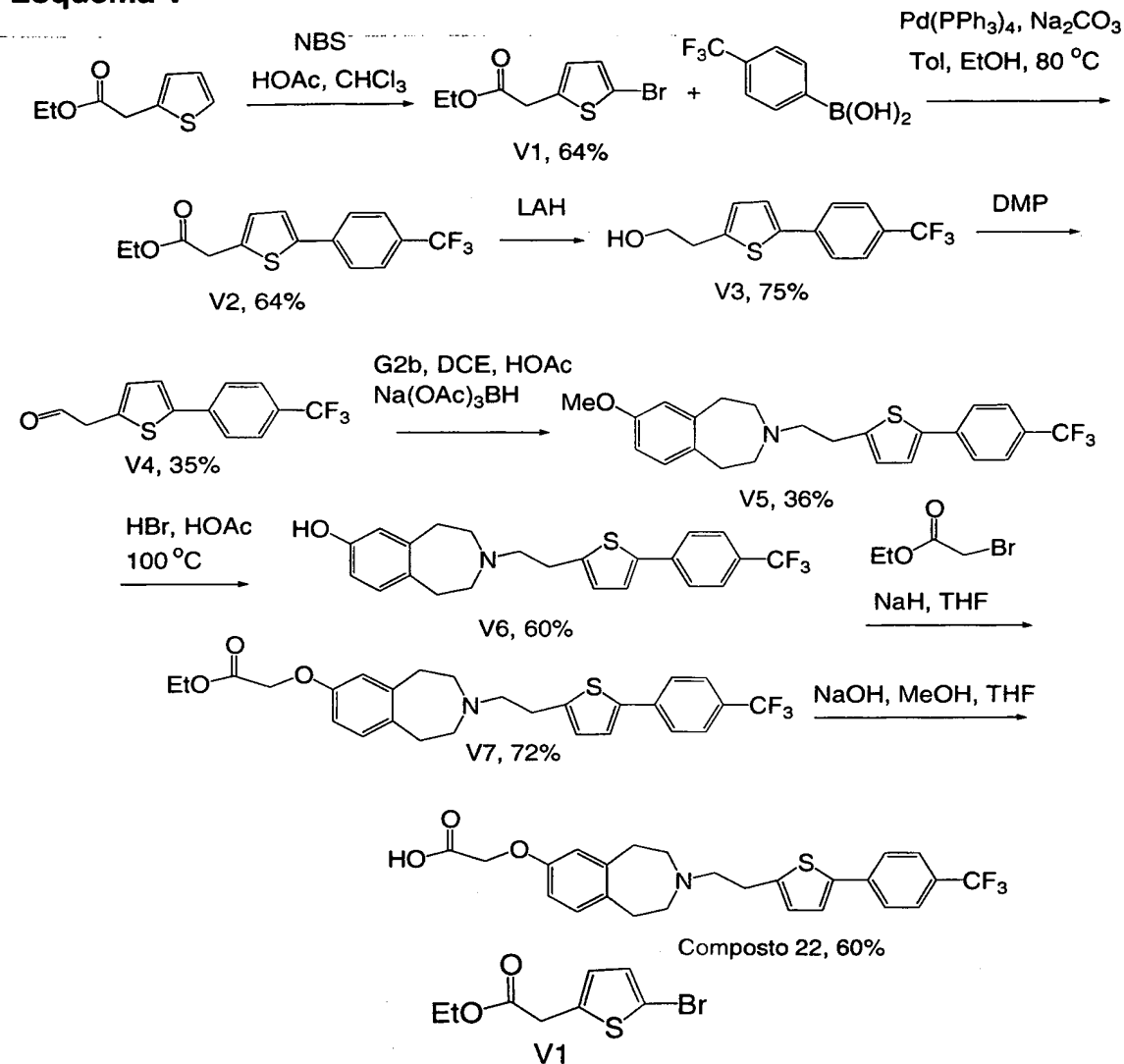
Exemplo V



Composto 22: Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema V.

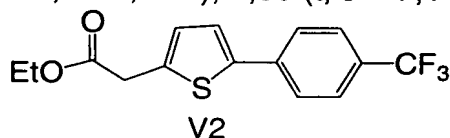
Esquema V



Éster etílico de ácido (5-bromo-tiofen-2-il)-acético

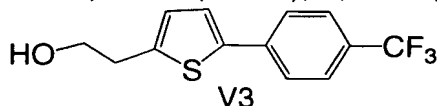
Uma mistura de acetato de 2-tiofeno (1,380 g, 8,107 mmols), CHCl_3 (40 mL) e HOAc (40 mL) foi resfriada em banho gelado. N-bromossucinamida (1,472 g, 8,269 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e em seguida vertida em água (100 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc/Hexano para fornecer o Composto V1 como óleo amarelo (1,301 g, 64%): ^1H RMN (300

MHz, CDCl_3) δ 6,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,68-6,69 (m, 1 H), 4,15-4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



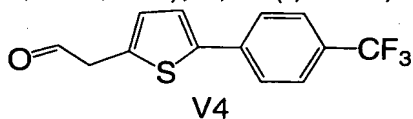
Éster etílico de ácido [5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil-acético

O Composto V2 (430 mg, 64%) foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto G1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 - 7,68 (m, 4 H), 7,24 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,18 - 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 1,28 - 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



2-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etanol

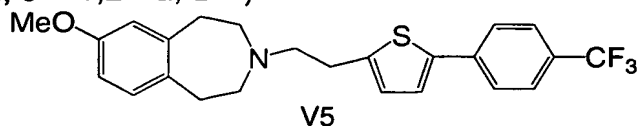
A uma solução de THF (5 mL) do V2 (423 mg, 1,347 mmol) foi adicionada uma solução de THF de LAH (1,0 M, 1,62 mmol) a 0 °C. Após agitação durante 30 min, a mistura foi saciada com NH_4Cl aquoso e em seguida extraída com Et_2O . Os extratos orgânicos foram concentrados e o resíduo purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc /Hexano para fornecer o Composto V3 como sólido amarelo (276 mg, 75%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,67 (m, 4 H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,92 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H).



[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-acetaldeído

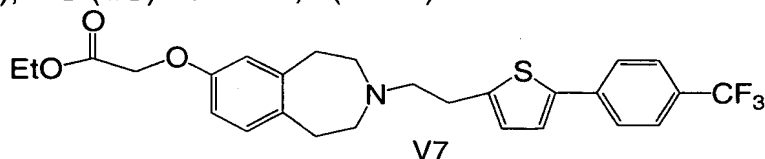
A uma mistura do V3 (194 mg, 0,713 mmol) em CH_2Cl_2 (7 mL) a 0°C foi adicionado reagente Dess-Martin (333 mg, 0,784 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e em seguida lavada com uma mistura de NaHCO_3 aquoso e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso, seguido por salmoura. Após secagem sobre Na_2SO_4 , a mistura foi concentrada e o resíduo resultante purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc /hexano para fornecer o Composto V4 como sólido amarelo (82 mg, 35%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,60-7,68 (m, 4 H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,6$

Hz, 1 H), 3,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 2 H).



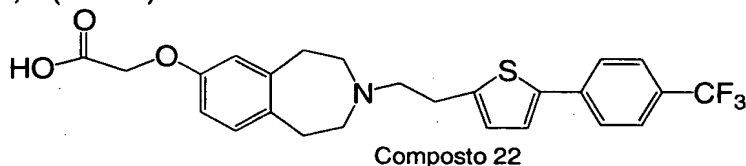
7-Metóxi-3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

O Composto V5 (40 mg, 36%) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto G2c. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DM-SO}-d_6$) δ 7,71 - 7,82 (m, 4 H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,66 (dd, $J = 2,5, 8,1$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,74 (m, 2 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 432,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico de ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto V7 (13 mg, 72%) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto G1b. ^1H RMN (300 MHz, CD-Cl_3) δ 7,58 - 7,66 (m, 4 H), 7,22 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,67 (br, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,24 - 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,72 - 2,91 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

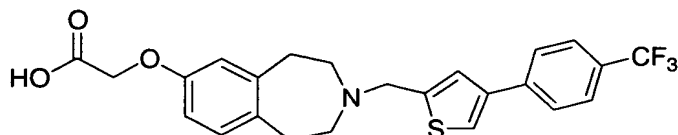


Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto 22 (6mg, 60%) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1

H), 6,68 - 6,71 (dd, $J = 2,5, 8,1$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,03 - 3,20 (br, 12 H);
MS (ES) m/z : 476 ($M+H^+$), 474 ($M-H^+$).

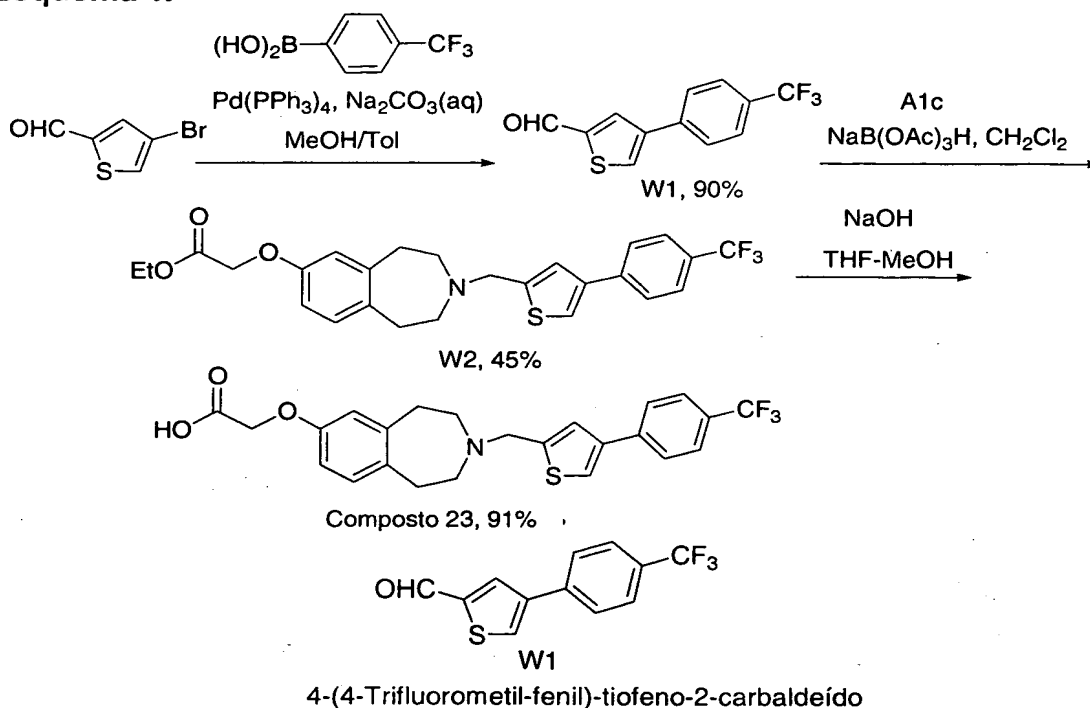
Exemplo W



Composto 23: Ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

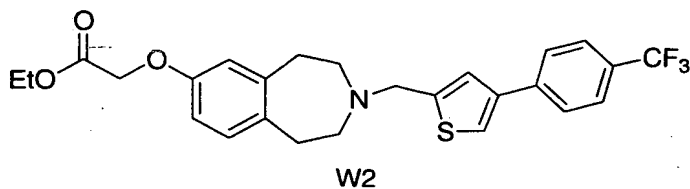
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema W.

5 Esquema W



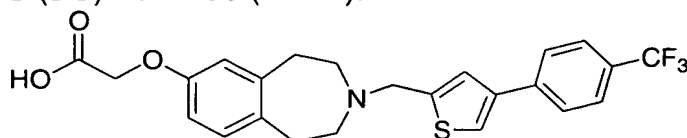
O Composto W1 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto G1.

O Composto W1 foi obtido como um sólido branco (90%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 (s, 4 H).



Éster etílico de ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto W2 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto G2. O Composto W2 foi obtido como um sólido branco (45%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,92 - 2,84 (m, 4 H), 2,73 - 2,65 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M} + \text{H}^+$).

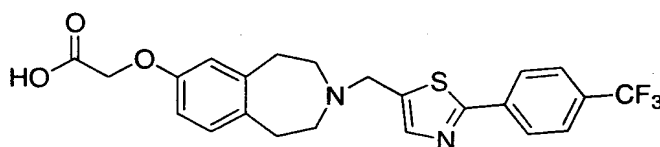


Composto 23

Ácido {3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 23 foi preparado seguindo o mesmo procedimento como para o Composto A2e. O Composto 23 foi obtido como um sólido branco (91%): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 3 H), 6,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 - 6,68 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,15 - 3,03 (m, 4 H), 2,89 - 2,75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462 ($\text{M} + \text{H}^+$).

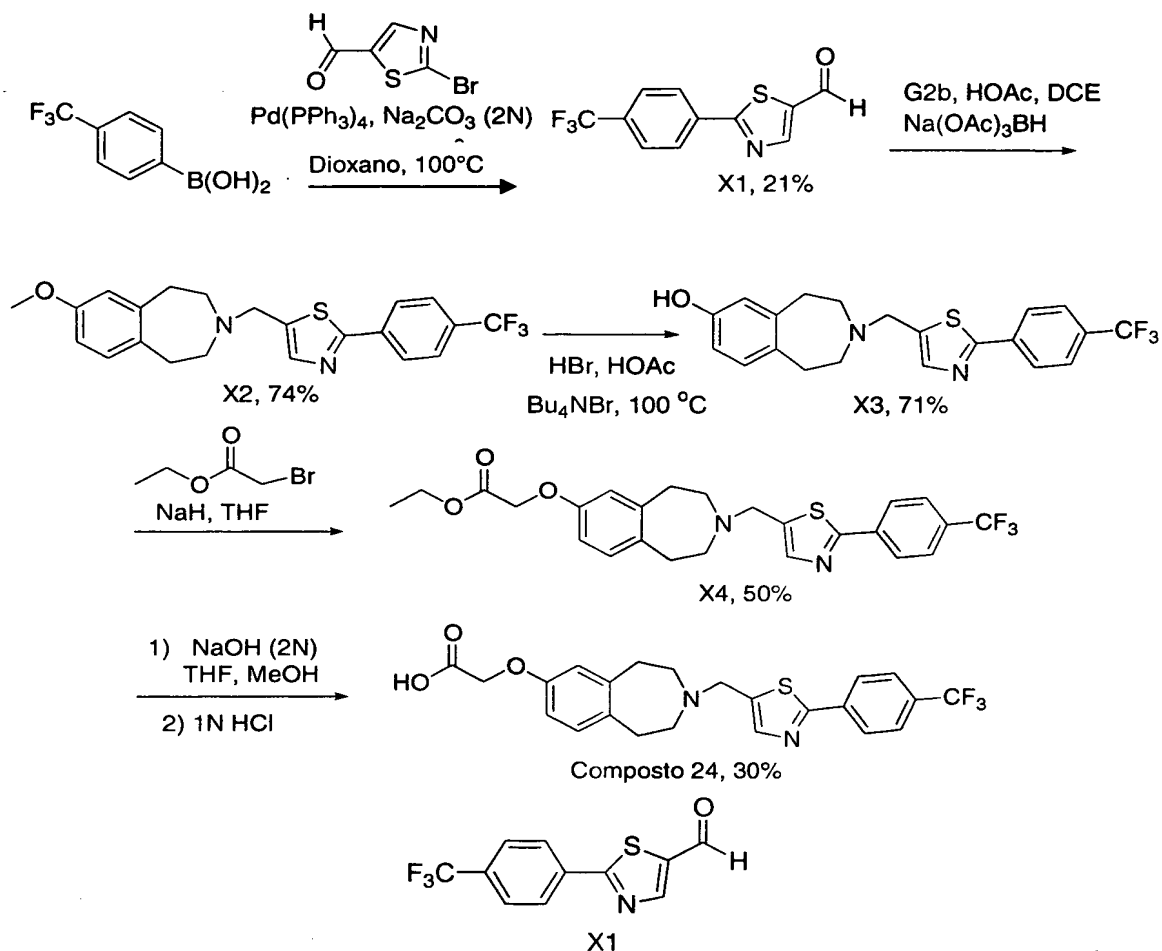
Exemplo X



Composto 24: Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

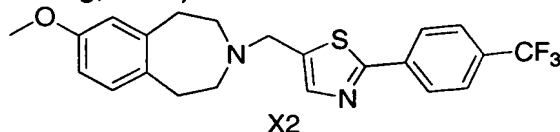
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema X.

Esquema X



2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldeído

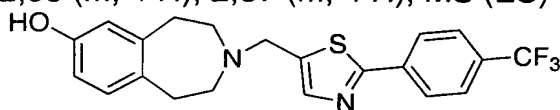
Uma mistura de 2-bromo-5-formiltioazol (525 mg, 2,73 mmols), ácido (4-trifluorometil)fenilborônico (519 mg, 2,73 mmols), tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) (95 mg, 0,082 mmol) e 2 N de Na_2CO_3 aquoso (5,5 mL, 10,94 mmols) foi refluxada em dioxano (8 mL) durante 20 h. Ela foi resfriada e dividida entre EtOAc e água. Após separação das camadas, a fase orgânica foi lavada com água e salmoura. Ela foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc/Hexano. O composto do título foi obtido em sólidos amarelos (145 mg, 21%).



X2

7-Metóxi-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

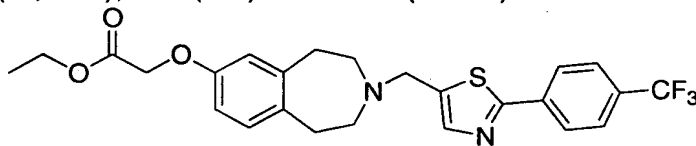
mg, 0,541 mmol) foram misturados com dicloroetano (2 mL) e ácido acético glacial (0,031 mL, 0,541 mmol) foi adicionado. Após a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, Na(OAc)₃BH (172 mg, 0,811 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante mais 21 h. Ela foi em seguida basificada com 2N de NaOH aq. E extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna forneceu o Composto X2 como um sólido branco (168 mg, 74%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,66 - 6,63 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,88 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 419 (M+H⁺).



X3

3-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ol

Uma mistura do Composto X2 (145 mg, 0,347 mmol), HBr (48%, 0,8 mL, 6,94 mmols), ^{*n*}Bu₄NBr (12 mg, 0,035 mmol) e HOAc (0,4 mL) foi agitada a 100 °C durante 18 h. Após a mistura ser resfriada, ela foi diluída com água em seguida basificada com K₂CO₃ aq. saturado e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com diclorometano/acetona (10:1) para fornecer o Composto X3 como um sólido branco (100 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 405 (M+H⁺).

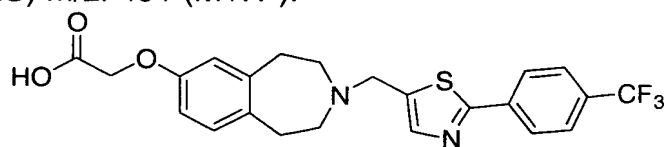


X4

Éster etílico de ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto X3 (101 mg, 0,250 mmol) foi dissolvido em THF (3,0 mL). NaH (60%, 30 mg, 0,749 mmol) foi adicionado e seguido por bromoacetato de etila (0,033 mL, 0,297 mmol). A mistura foi refluxada durante 1

h. Após resfriamento, ela foi tratada com NH_4Cl aq. saturado e dividida entre água e Et_2O . As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc /Hexano para fornecer o Composto X4 como óleo incolor (60 mg, 50%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

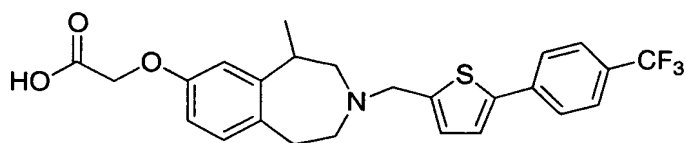


Composto 24

Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Uma mistura do Composto X4 (50 mg, 0,102 mmol) em THF (0,3 mL) e metanol (0,3 mL) foi tratada com 2N de NaOH aquoso (0,080 mL, 0,153 mmol). Após agitação durante 4 h, a mistura foi acidificada com 1N de HCl e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o Composto 24 (14 mg, 30%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,37 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

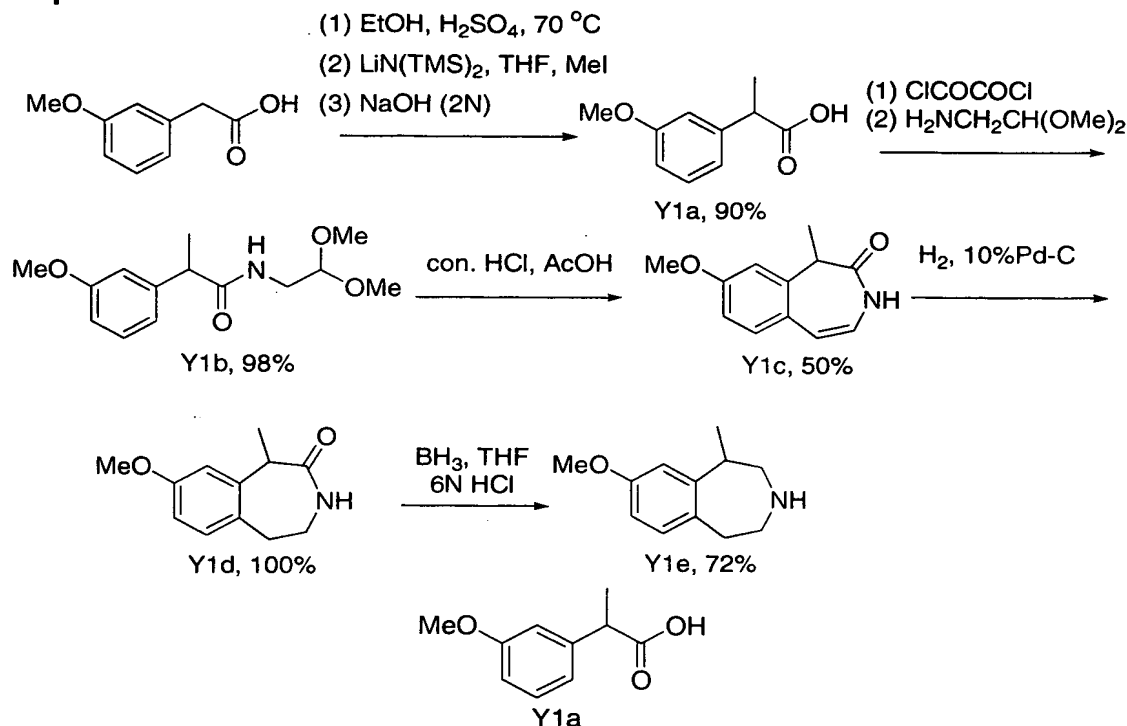
Exemplo Y



Composto 25: Ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com os Esquemas Y1 e Y2.

Esquema Y1



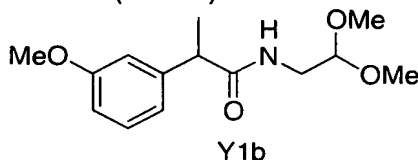
Ácido 2-(3-metóxi-fenil)-propiónico

Ácido (3-metóxi)fenilacético (4,164 g, 25,06 mmols) foi refluxado em EtOH na presença de quantidade catalítica de H₂SO₄ concentrado. A mistura foi concentrada em vácuo, diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. Ela foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o óleo incolor (4,69 g, 97%).

O óleo acima (1,060 g, 5,466 mmols) foi dissolvido em THF (20 mL) e resfriado para -70°C. Ele foi tratado com uma solução de THF de LiN(TMS)₂ (1M, 6,56 mL). Após agitação a -70°C durante 30 min, MeI foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 3 h e em seguida saciada com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados em vácuo para fornecer o óleo vermelho (1,046 g, 92%).

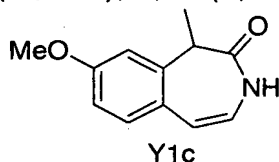
O óleo acima (1,00 g, 4,807 mmols) foi misturado com MeOH (3 mL) e THF (6 mL). 2N de NaOH aquoso foram adicionados. A mistura foi agitada durante 4 h e em seguida acidificada com 6N de HCl até PH = 1. Extração com diclorometano e subsequente concentração em vácuo forneceu o Composto Y1a como óleo amarelo (869 mg, 100%). ¹H RMN (400

MHz, CDCl_3) δ 7,29 - 7,22 (m, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (q, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 1,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 181 ($\text{M} + \text{H}^+$).



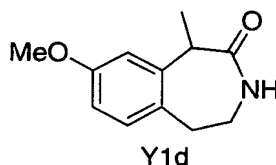
N-(2,2-Dimetóxi-etil)-2-(3-metóxi-fenil)-propionamida

O Composto Y1a (822 mg, 4,567 mmols) foi misturado com diclorometano (20 mL). Cloreto de oxalila (0,60 mL, 6,85 mmols) e 2 gotas de DMF foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo bruto resultante foi adicionado a uma mistura de trietilamina (0,96 mL, 6,850 mmols), (2,2-dimetóxi)etilamina (480 mg, 4,567 mmols) em diclorometano (20 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Ela foi dividida entre CH_2Cl_2 e água. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc/Hexano para fornecer o Composto Y1b como óleo incolor (1,015 g, 83%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,90 - 6,79 (m, 3 H), 5,54 (brs, 1 H), 4,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 3,38 - 3,29 (m, 8 H), 1,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H).



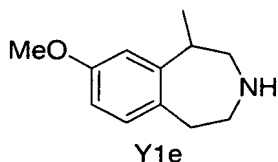
8-Metóxi-1-metil-1,3-diidro-benzo[d]azepin-2-ona

Uma mistura do Composto Y1b (3,875 g, 14,495 mmols) em HCl concentrado (20 mL) e HOAc (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 17 h. Ela foi em seguida vertida em gelo (66 g). Os precipitados foram coletados filtrando-se e secados sob vácuo a 70 °C para fornecer o Composto Y1c (1,464 g, 50%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,53 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,20 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H).



8-Metóxi-1-metil-1,3,4,5-tetraidro-benzo[d]azepin-2-ona

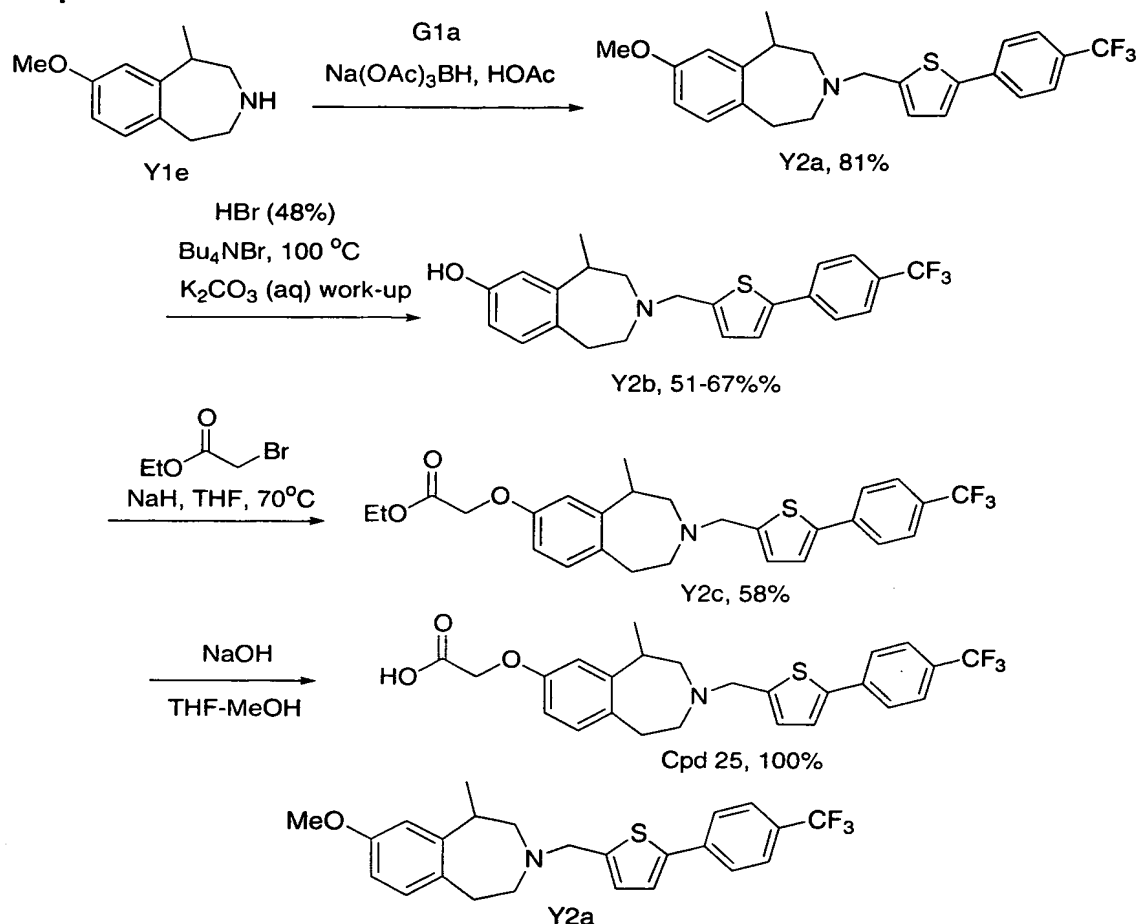
O Composto Y1c (1,44 g, 7,085 mmols) foi misturado com EtO-Ac (30 mL) e MeOH (30 mL). Pd/C (10%, 75 mg, 0,071 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada sob atmosfera de H₂ (3,16 kg/cm²) durante 17 h. Após filtração através de celita, a solução foi concentrada para fornecer o Composto Y1d (1,44 g, 100%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 7,33 (brs, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,22 (q, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,73 - 3,64 (m, 4 H), 3,18 - 3,10 (m, 2 H), 2,91 - 2,84 (m, 1 H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 206 (M+H⁺).



8-Metóxi-1-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

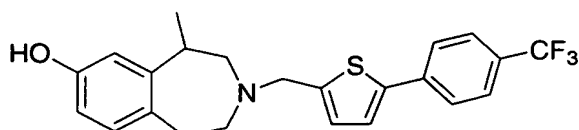
A uma solução do Composto Y1d (286 mg, 1,393 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado BH₃-THF (1M, 4,18 mmols) a 0 °C. A mistura foi agitada em refluxo durante 4 h e em seguida resfriada. MeOH (2 mL) foi adicionado para saciar BH₃ em excesso a 0 °C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 30 min. Após concentração, o resíduo foi apreendido com 6N de HCl e agitado a 100 °C durante 1 h. A mistura foi extraída com Et₂O e a camada orgânica foi descartada. A fase aquosa restante foi basificada com 5 N de NaOH e em seguida extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados em vácuo para fornecer o Composto Y1e (191 mg, 72%) como óleo incolor: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,05 - 2,86 (m, 6 H), 2,74 (dd, *J* = 13,4, 7,6 Hz, 1 H), 2,04 (brs, 1 H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 192 (M+H⁺).

Esquema Y2



8-Metóxi-1-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d]azepina

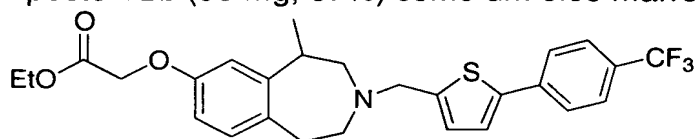
Uma mistura do Composto Y1e (84,6 mg, 0,443 mmol), Composto G1a (113 mg, 0,443 mmol), dicloroetano (2 mL) e HOAc (0,025 mL, 0,443 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Na(OAc)₃BH (141 mg, 0,664 mmol) foi adicionado. A mistura continuou a ser agitada durante mais 20 h. Após ela foi basificada com 5N de NaOH, a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto Y2a (154 mg, 81%) como um óleo amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,64 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 3,83 (d, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,19 - 3,06 (m, 1 H), 2,99 - 2,70 (m, 4 H), 2,61 - 2,42 (m, 2 H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 432 (M+H⁺).



Y2b

5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

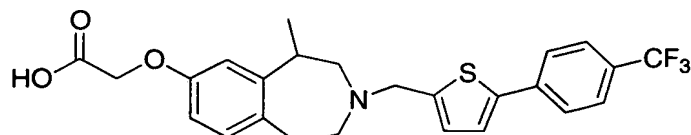
Uma mistura do Composto Y2a (150 mg, 0,348 mmol), HBr (48%, 0,5 mL), HOAc (0,5 mL) e $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (22 mg, 0,070 mmol) foi agitada a 100 °C durante 17 h. Após ela ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura foi basificada com 5 N de NaOH e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram lavados com água, salmoura, secados (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto Y2b (98 mg, 67%) como um óleo marrom:



Y2c

Éster etílico de ácido {5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

A uma mistura do Composto Y2b (89 mg, 0,213 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado NaH (60%, 43 mg, 1,07 mmol) e bromoacetato de etila (0,047 mL, 0,426 mmol) subsequêntemente. Após ela foi agitada em refluxo durante 50 min, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e saciada com NH_4Cl aquoso. A mistura resultante foi dividida entre água e Et_2O . As camadas foram separadas e a fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto Y2c (62 mg, 58%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,19 - 3,05 (m, 1 H), 3,01 - 2,67 (m, 4 H), 2,59 - 2,40 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

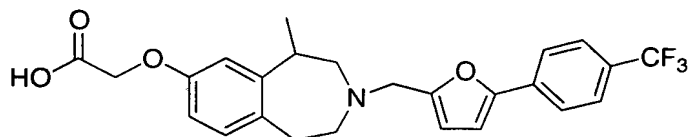


Cpd 25

Ácido {5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Uma mistura do Composto Y2c (56 mg, 0,111 mmol), THF (0,5 mL), MeOH (0,5 mL) e NaOH (2 N, 0,11 mL, 0,22 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h. A solução foi acidificada com 1 N de HCl e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados para fornecer o Composto 25 (57 mg, 100%) como um sólido cor-de-rosa pálido: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 4,67 - 4,65 (m, 4 H), 3,76 - 3,41 (m, 4 H), 3,25 (m, 1 H), 3,17 - 3,00 (m, 2 H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

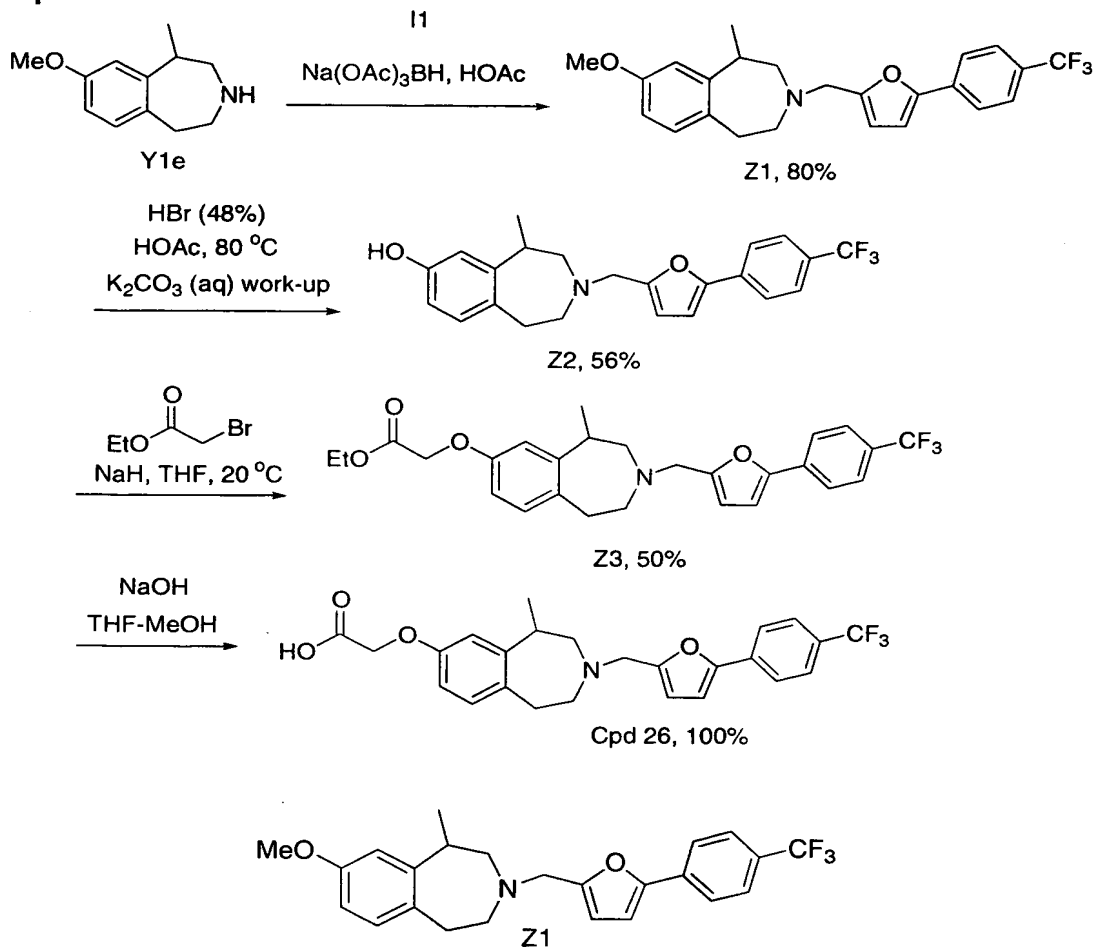
Exemplo Z



Composto 26: Ácido {5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

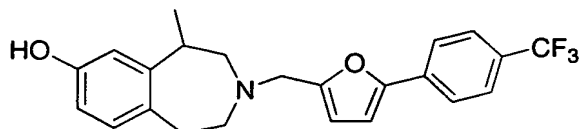
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema Z

Esquema Z



8-Metóxi-1-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo [d]azepin-7-ilóxi)-azepina

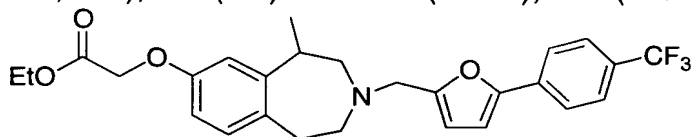
Uma mistura do Composto Y1e (89 mg, 0,466 mmol), Composto I1 (112 mg, 0,466 mmol), dicloroetano (2 mL) e HOAc (0,027 mL, 0,466 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na(OAc)₃BH (148 mg, 0,699 mmol) foi adicionado. A mistura resultante continuou a ser agitada durante mais 24 h, basificada com 2 N de NaOH e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto Z1 (153 mg, 79%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 3,77 (s, 5 H), 3,11 - 3,16 (m, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 4 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 416 (M+H⁺).



Z2

5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

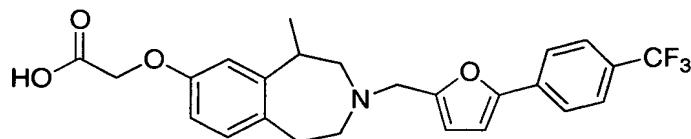
Uma mistura do Composto Z1 (140 mg, 0,337 mmol), HOAc (1 mL) e HBr (48%, 1 mL) foi agitada a 80 °C durante 17 h. Sob resfriamento, a mistura foi diluída com EtOAc e basificada com K₂CO₃ aquoso saturado até PH 9. Ela foi em seguida extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados para fornecer o Composto Z2 (137 mg, 100%) como um óleo marrom: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,53 - 6,57 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 3,75 - 3,80 (s, br, 2 H), 2,81 - 3,16 (m, 5 H), 2,37 - 2,51 (m, 2 H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 402 (M+H⁺), 400 (M-H⁺).



Z3

Éster etílico de ácido {5-metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

A uma solução do Composto Z2 (108 mg, 0,269 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado NaH (95%, 14 mg, 0,539 mmol) e bromoacetato de etila (0,045 mL, 0,403 mmol). Após ela foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h, ela foi saciada com NH₄Cl aquoso e extraída com Et₂O. Os extratos orgânicos foram secados, concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto Z3 (65 mg, 50%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,56 - 6,60 (dd, *J* = 2,7, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23 - 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,78 - 3,15 (m, 5 H), 2,38 - 2,51 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 488 (M+H⁺).

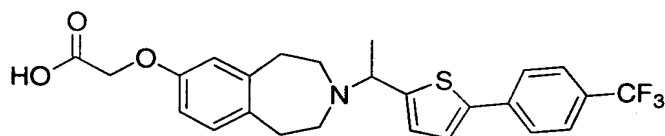


Cpd 26

Ácido {5-Metil-3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

5 A uma solução do Composto Z3 (60 mg, 0,123 mmol) em THF (0,5 mL) e MeOH (0,5 mL) foi adicionado NaOH (2 N, 0,12 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e em seguida acidificada com ácido tartárico aquoso para pH 3-4. A mistura foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos foram concentrados após secagem sobre Na₂SO₄ para fornecer o Composto 26 (60 mg, 100%) como um pó branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,71 (m, 4 H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,75 (s, 3 H), 6,66 - 6,69 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,27 - 4,44 (m, 2 H), 3,32 - 3,58 (m, 4 H), 2,60 - 2,76 (m, 3 H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 460 (M+H⁺).

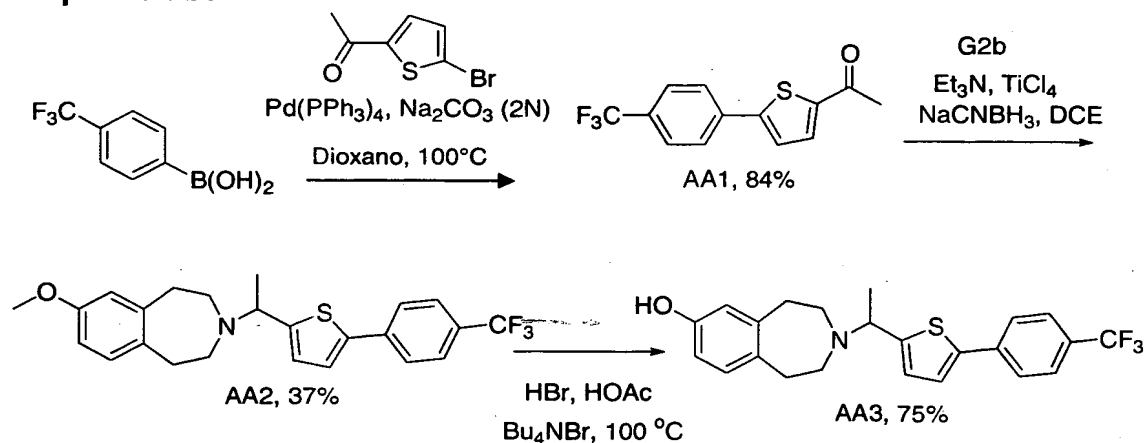
Exemplo AA

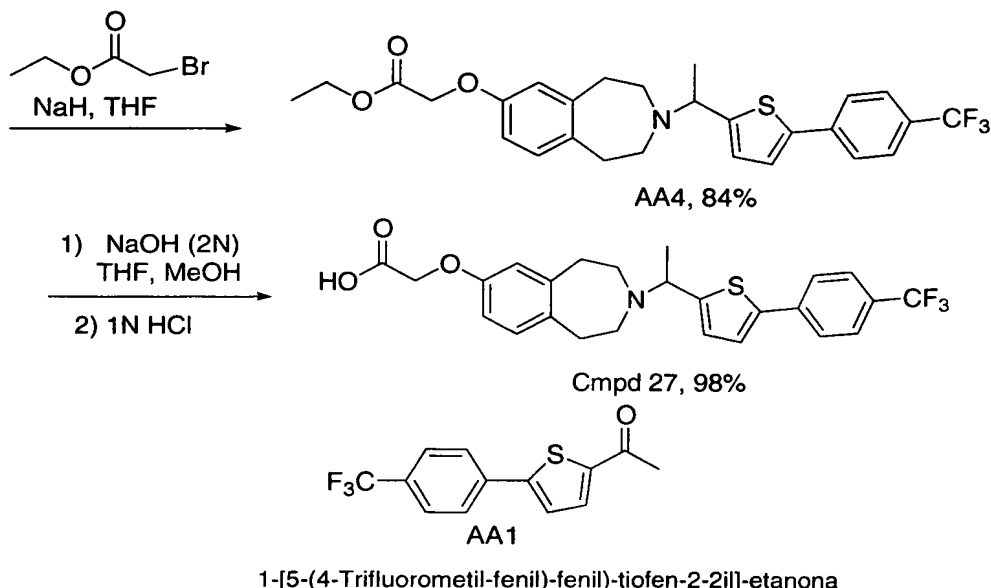


Composto 27: Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

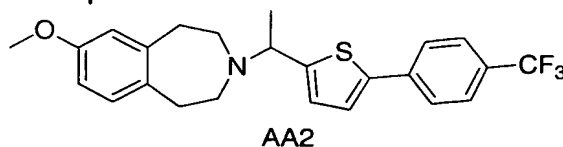
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema AA.

Esquema AA



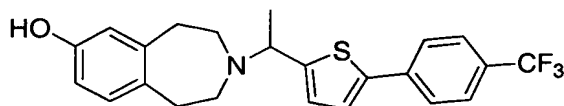


O Composto AA1 foi preparado seguindo um procedimento similar como para o Composto X1. O Composto AA1 foi obtido (3,84 g, 84%) como um sólido amarelo pálido:



7-Metóxi-3-[1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

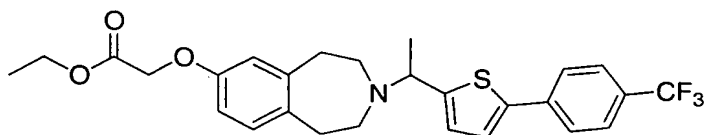
- 5 A uma mistura do Composto G2b (582 mg, 3,288 mmols), Composto AA1 (888 mg, 3,288 mmols) e dicloroetano (30 mL) foi adicionada trietilamina (1,37 mL, 9,864 mmols) e TiCl_4 (1 M em diclorometano, 1,60 mL, 1,644 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A solução de NaBH_3CN (310 mg, 4,932 mmols) em MeOH (2 mL) foi adicionada e a agitação foi continuada durante mais 5,5 h. A mistura foi
- 10 em seguida basificada com 2 N de NaOH e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto AA2 (487 mg, 34%) como uma suspensão avermelhada: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,66 - 6,61 (m, 2 H), 4,15 (q, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,89 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15



AA3

3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

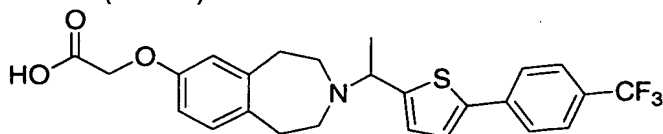
O Composto AA3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto Y2b. O Composto AA3 foi obtido (249 mg, 53%) como um sólido de espuma: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,59 - 6,54 (m, 2 H), 4,49 (brs, 1 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).



AA4

Éster etílico de ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto AA4 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto Y2c. O Composto AA4 foi obtido (222 mg, 74%) como um óleo marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2$, 2,6 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Cpd 27

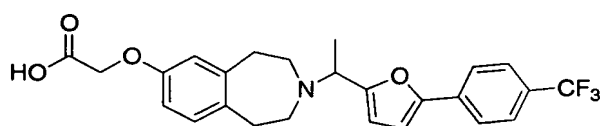
Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto 27 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 25. O Composto 27 foi obtido (220 mg) em 100% de produção: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 4 H), 7,26 (m, 1 H),

7,17 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,40 - 2,55 (m, 8 H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($M+H^+$).

5 Os racematos do Composto 27 foram separados por HPLC quiral. Condição utilizada: coluna AD de 25 cm, λ 302 nm, fluxo de 1 ml/min; eluentes: 70% de (Heptano + 0,1 % de TFA) e 30% de ((MeOH + EtOH)13/1 + 0,1% de TFA); para o Composto 27a: $\alpha = (-)$ 45,0° ($c = 1$, MeOH); para o Composto 27b: $\alpha = (+)$ 57,7° ($c = 1$, MeOH/ $CHCl_3$).

Exemplo BB

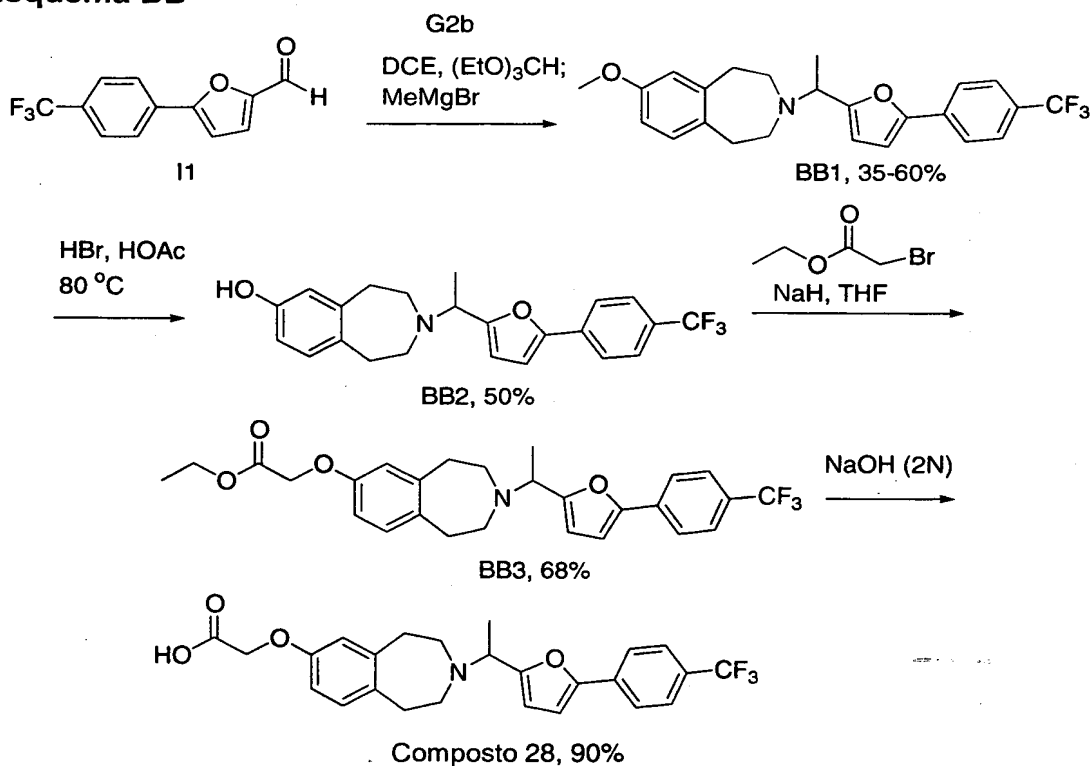


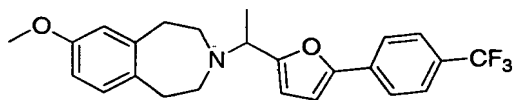
Composto 28

Composto 28: Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético; composto com metano.

10 O composto do título foi feito de acordo com o Esquema BB.

Esquema BB

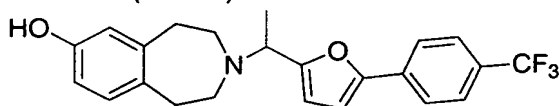




BB1

7-Metóxi-3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

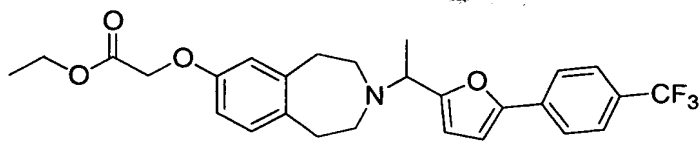
A uma mistura do Composto I1 (750 mg, 3,124 mmols), Composto G2b (553 mg, 3,124 mmols) e dicloroetano (10 mL) foi adicionado ortoformiato de trietila (0,52 mL, 3,124 mmols). Após agitação em temperatura ambiente durante 16 h, a mistura resultante foi tratada com MeMgBr (1,4 M em tolueno e THF, 4,5 mL, 6,25 mmols) com adição lenta. A mistura foi saciada com NH₄Cl aquoso após agitação durante mais 10 min e em seguida dividida entre EtOAc e água. As camadas orgânicas foram separadas, secadas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto BB1 (646 mg, 50%) como óleo amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,59 - 6,66 (m, 3 H), 6,22 (s, 1 H), 4,02 - 4,04 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,78 - 2,87 (m, 6 H), 2,56 - 2,58 (m, 2 H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 416 (M+H⁺).



BB2

3-{1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

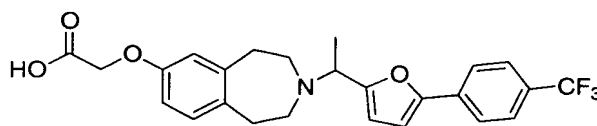
O Composto BB2 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto Z2. O Composto BB2 foi obtido (157 mg) em 54% de produção: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,51 - 6,57 (m, 2H), 6,23 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 2,78 - 2,86 (m, 6 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 402 (M+H⁺).



BB3

Éster etílico de ácido (3-{1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto BB3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto Z3. O Composto BB3 foi obtido (546 mg, 68%) como um óleo marrom-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,67 (m, 2 H), 6,56 - 6,59 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,21 - 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 2,76 - 2,87 (m, 6 H), 2,55 - 2,58 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,23 - 1,28 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+H^+$). Os racematos do Composto DD3 foram separados por HPLC quiral: coluna AD de 500 g, taxa de fluxo 80 ml/min, λ 220 nm, eluente: CH_3CN . Um enantiômero BB3a mostra rotação ótica $\alpha = (+) 7,9^\circ$ ($c = 1$, 100 mm, MeOH); o outro enantiômero BB3b mostra rotação ótica $\alpha = (-) 3,8^\circ$ ($c = 1$, 100 mm, MeOH).

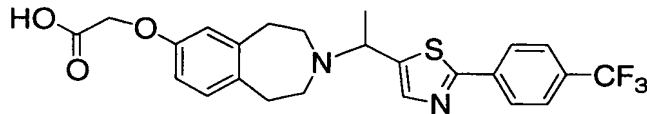


Cpd 28

Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético; composto com metano

O Composto 28 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 26. O Composto 28 foi obtido (30 mg) em produção quantitativa: ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,55 - 6,57 (m, 1 H), 6,41 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 2,69 - 2,79 (m, 8 H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 460 ($M+H^+$). O Composto 28a: $\alpha = (+) 19,2^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH); o Composto 28b: $\alpha = (-) 25,4^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH).

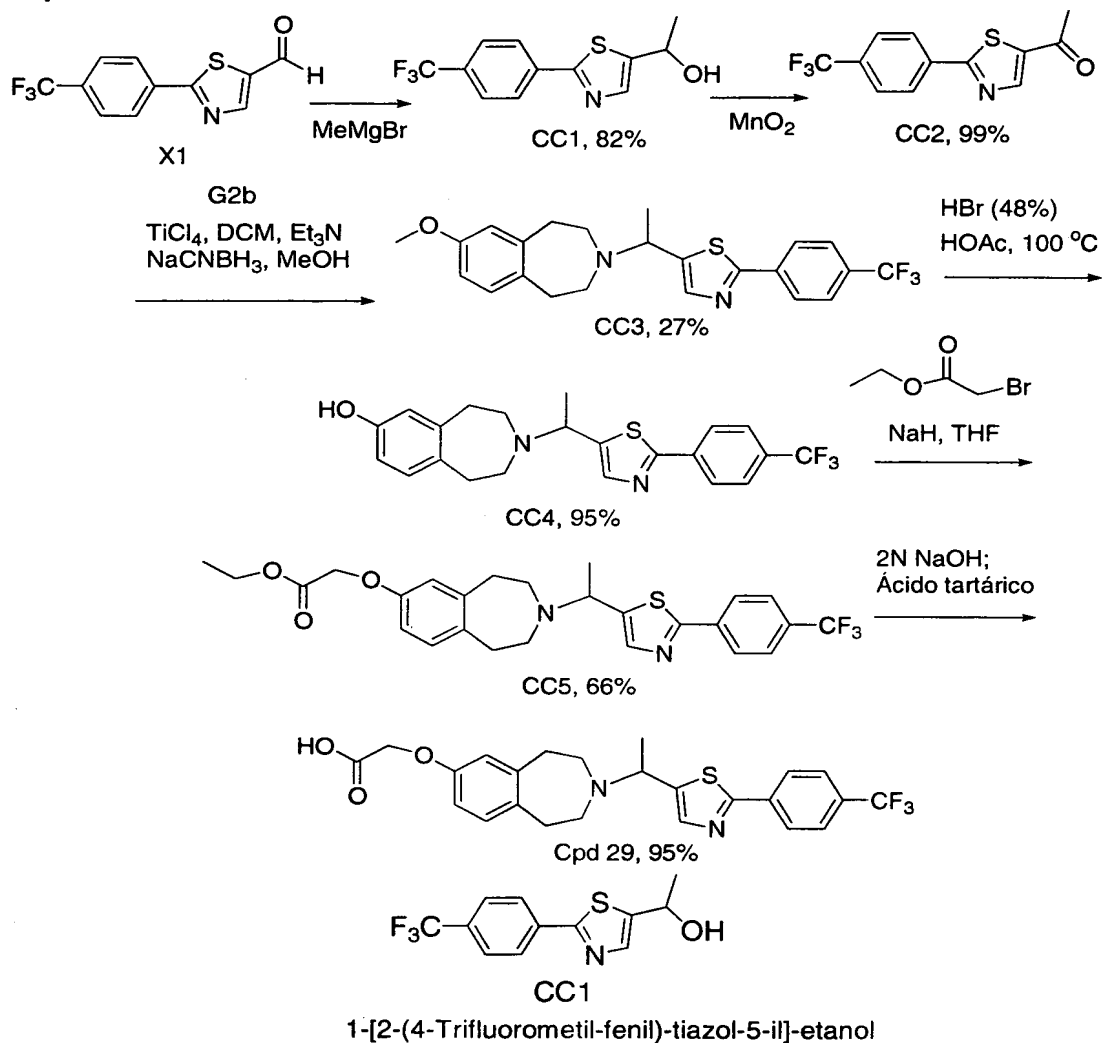
Exemplo CC



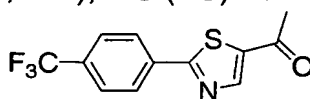
Composto 29: Ácido (3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema CC.

Esquema CC



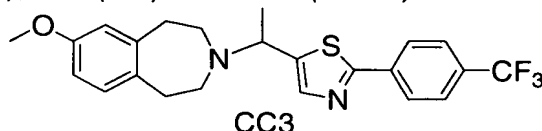
- 5 A uma solução do Composto X1 (445 mg, 1,73 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado MeMgBr (1,4 M, 1,48 mL, 2,078 mmols) a 0°C. Após agitação a 0 °C durante 2 h, a mistura foi saciada com NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto CC1 (307 mg) em 65% de produção: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,20 - 5,27 (q, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 274 (M+H⁺).



CC2

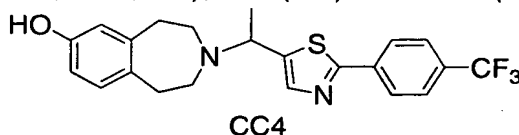
1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanona

Uma mistura do Composto CC1 (302 mg, 1,106 mmol), MnO_2 (1,92 g, 22,12 mmols) em diclorometano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 7 h. Ela foi filtrada através de celite e concentrada para fornecer o Composto CC2 (295 mg, 99%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 272 ($\text{M}+\text{H}^+$).



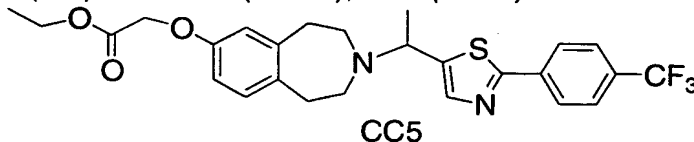
7-Metóxi-3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

O Composto CC3 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto AA2. O Composto CC3 foi obtido (130 mg, 27%) como suspensão amarela: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,65 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,85-2,90 (m, 4 H), 2,70 - 2,76 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-{1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

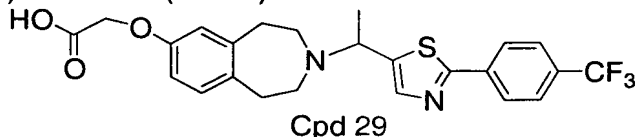
O Composto CC4 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto Y2b. O Composto CC4 foi obtido (38 mg) em 95% de produção: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,55 - 6,59 (m, 2 H), 4,16 - 4,22 (m, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 2,64 - 2,68 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}^+$), 417 ($\text{M}-\text{H}^+$).



Éster etílico de ácido (3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto CC5 foi preparado de acordo com um procedimen-

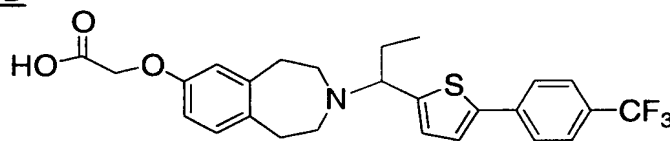
to similar como para o Composto Y2c. O Composto CC5 foi obtido (23 mg) em 70% de produção: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,64 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,11 - 4,30 (m, 3 H), 2,86 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,23 - 1,31 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido (3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto 29 foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 27. O Composto 29 foi obtido (18 mg, 95%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,00 (m, 8 H), 1,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

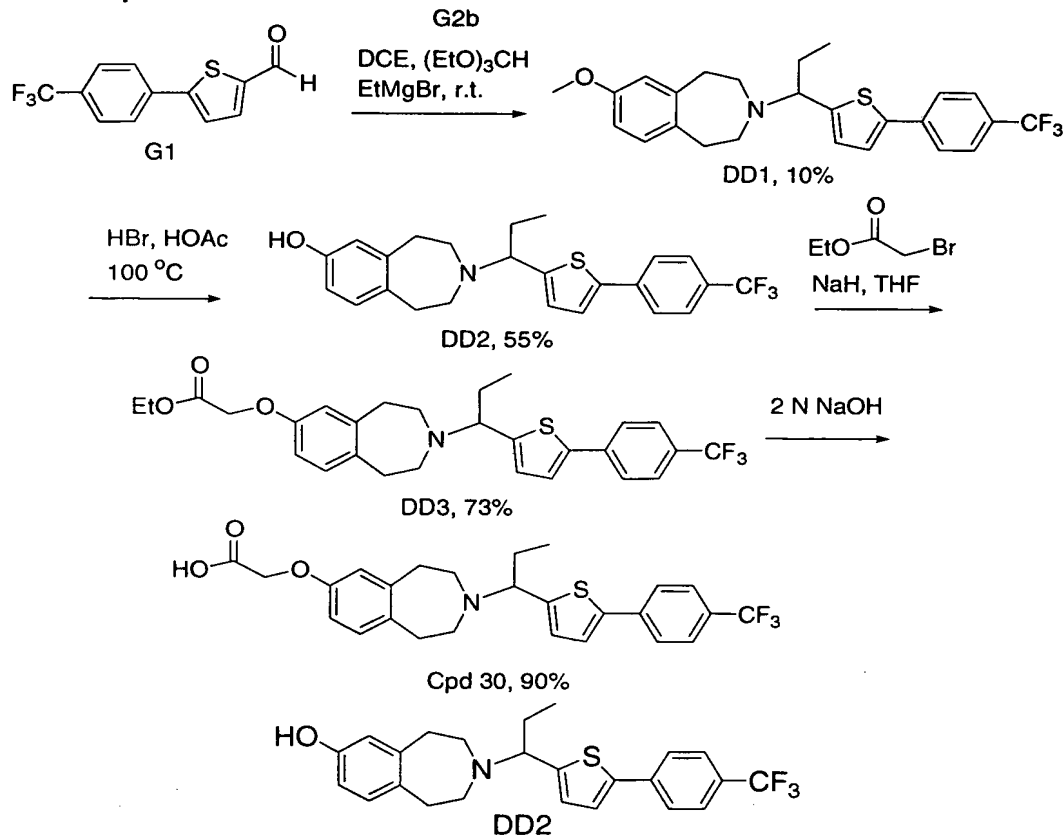
Exemplo DD



Ácido (3-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

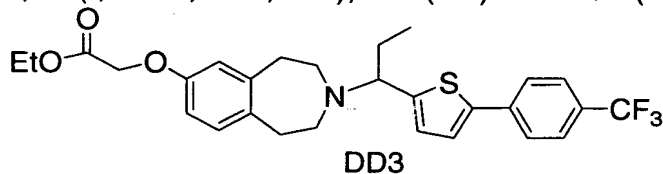
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema DD.

Esquema DD



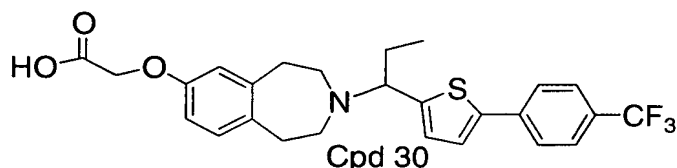
(3-{1-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

- O Composto DD1 foi preparado seguindo um procedimento similar como para o Composto BB1. O Composto DD1 bruto foi submetido à mesma condição reacional como para preparação do Composto Z2 e o
- 5 Composto DD2 foi obtido (64 mg, 55%) como um óleo marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,64 (m, 4 H), 7,21 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,49 - 6,56 (m, 2 H), 3,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 4 H), 2,70 - 2,80 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 2 H), 1,24 - 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster etílico de ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

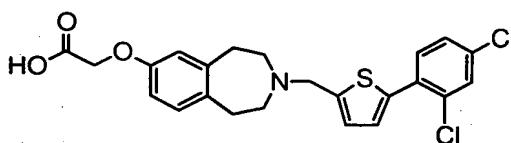
to como para o Composto Z3. O Composto DD3 foi obtido (50 mg) em 73% de produção: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,64 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,56 - 6,60 dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,21 - 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 2,58 - 2,87 (m, 8 H), 1,81 - 2,11 (m, 2 H), 1,23 - 1,30 (q, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 518 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido (3-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-il]-propil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto 30 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 26. O Composto 30 foi obtido (17 mg) em 45% de produção: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 - 7,62 (m, 5 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,65 - 4,76 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,56 - 3,85 (m, 4 H), 2,64 - 2,75 (m, 4 H), 1,90 - 2,09 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

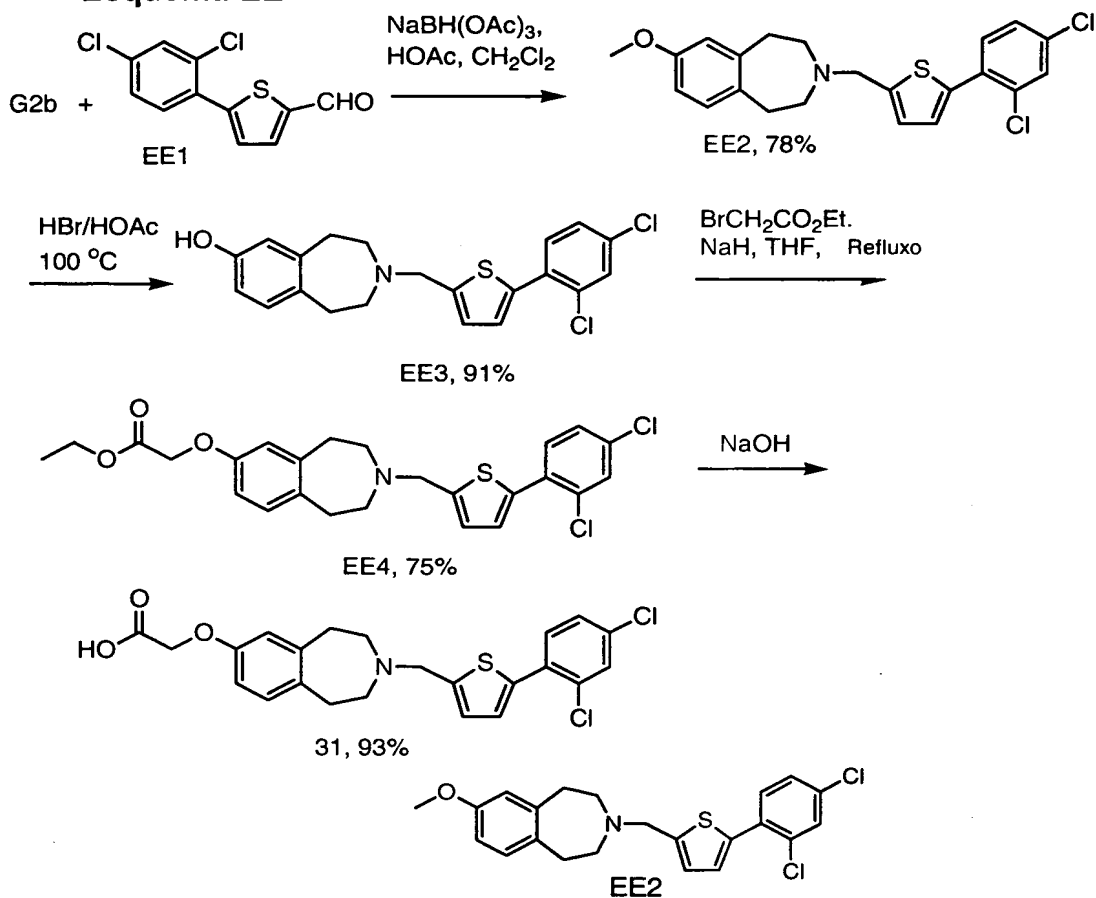
Exemplo EE



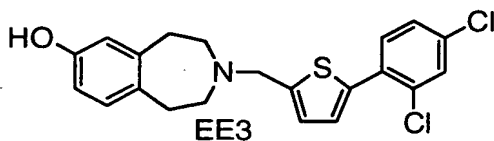
Composto 31: Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

15

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema EE.

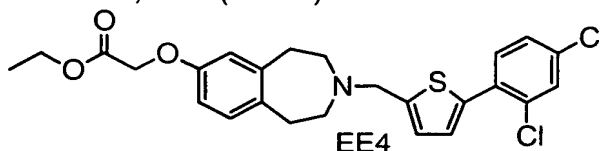
Esquema EE

- A uma mistura do Composto G2b (0,15 g, 0,85 mmol), 5-(diclorofenil)-tio-feno-2-carbaldeído (0,20 g, 0,78 mmol), CH_2Cl_2 (15 mL) e HOAc (0,05 mL, 0,87 mmol) em temperatura ambiente foi adicionado
- 5 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0,26 g, 1,17 mmol). A mistura foi agitada durante 2 dias e mais $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0,13 g, 0,59 mmol) foi adicionado. Depois que a mistura continuou a ser agitada durante a noite, ela foi basificada com NaHCO_3 aquoso e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4) e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para
- 10 fornecer o Composto EE2 (0,25 g, 78%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,92 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,85 (m, 1 H), 6,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418, 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).



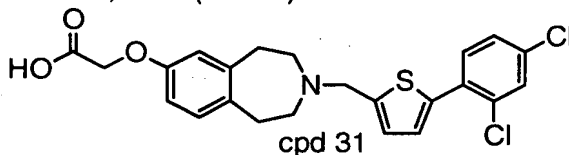
EE3
3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

O Composto EE3 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X3. O Composto EE3 foi obtido (0,22 g, 91%) como um sólido marrom: ^1H RMN (300 MHz, CD-Cl_3) δ 7,35 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 6,50 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404, 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).



EE4
Éster etílico de ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto EE4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X4. O Composto EE4 foi obtido (0,17 g, 65%) como óleo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz), 3,80 (s, 2H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490, 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

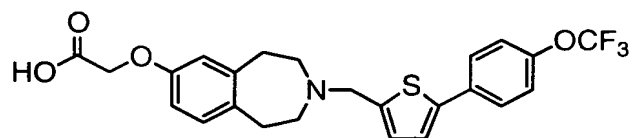


cpd 31
Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

A solução do Composto EE4 (0,15 g, 0,31 mmol) em THF (2 mL) e metanol (2 mL) foi tratada com 1 N de NaOH aquoso (0,60 mL, 0,60 mmol). Após agitação durante 1 h, a mistura foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em H_2O , lavado com Et_2O duas vezes e em seguida acidificado com 1 N de HCl. Os precipitados foram coletados e secados para fornecer o Composto 31 (0,13 g, 93%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1 H),

7,34 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H)
6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,95
(s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462, 464 ($M+H^+$).

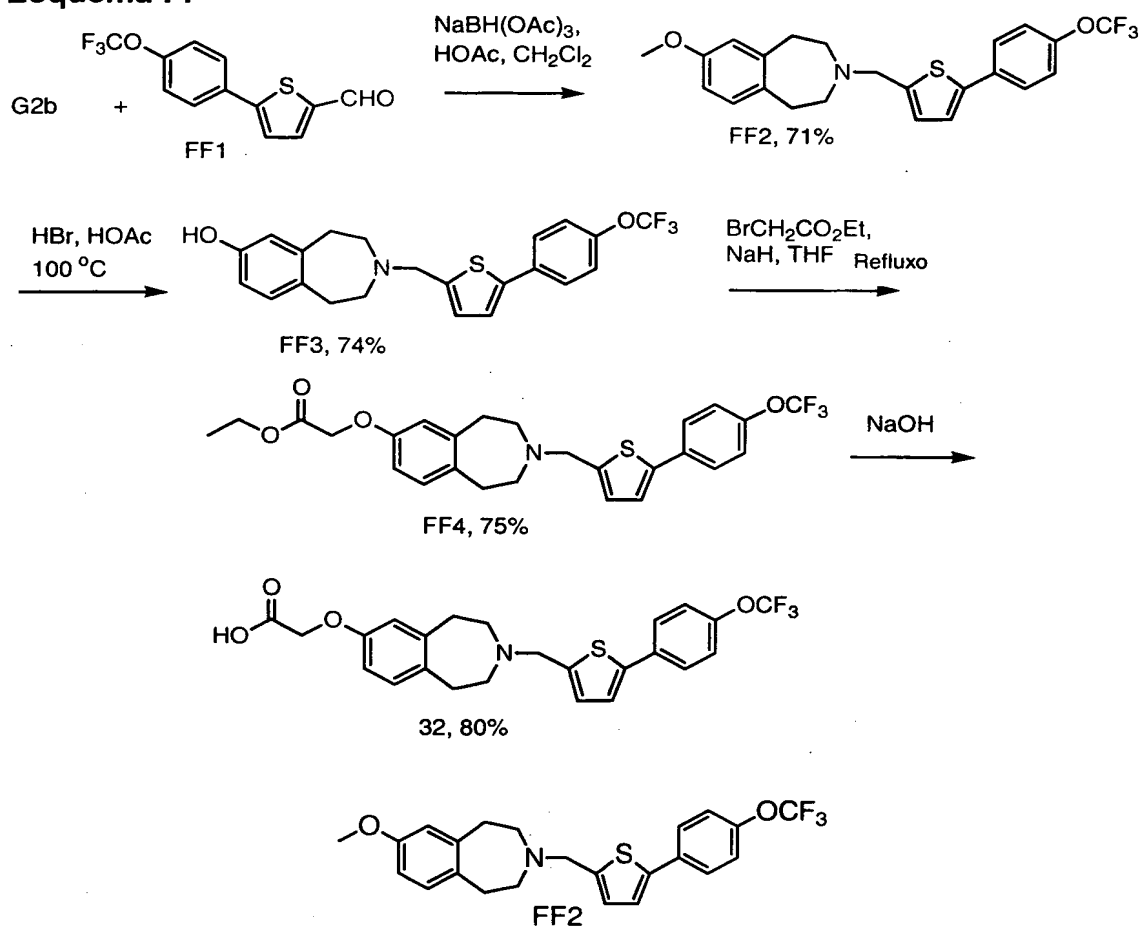
Exemplo FF



Composto 32: Ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

5 O composto do título foi feito de acordo com o Esquema FF.

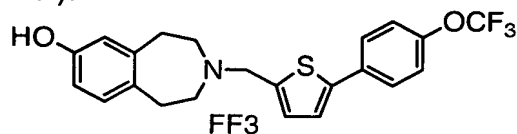
Esquema FF



7-Metóxi-3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

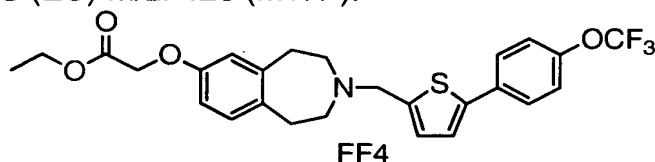
O Composto FF2 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto EE2. O Composto FF2 foi obtido (0,24 g, 71%) como um sólido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H),
10

7,16 (m, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 434 ($M+H^+$).



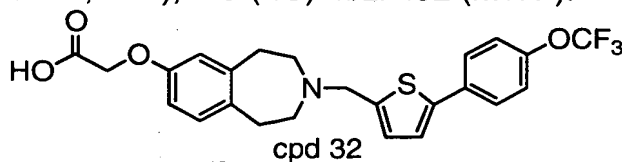
3-[5-(4-Trifluorometóxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

O Composto FF3 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto EE3. O Composto FF3 foi obtido (0,17 g, 74%) como espuma branca: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 420 ($M+H^+$).



Éster etílico de ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto FF4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto EE4. O Composto FF4 foi obtido (0,15 g, 75%) como óleo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 2 H), 2,81 (m, 4 H), 2,62 (m, 4 H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz); MS (ES) m/z : 492 ($M+H^+$).

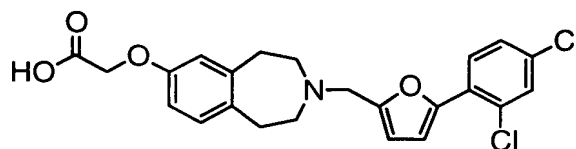


Ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 32 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 31. O Composto 32 foi obtido (0,08 g, 80%)

como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,60 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

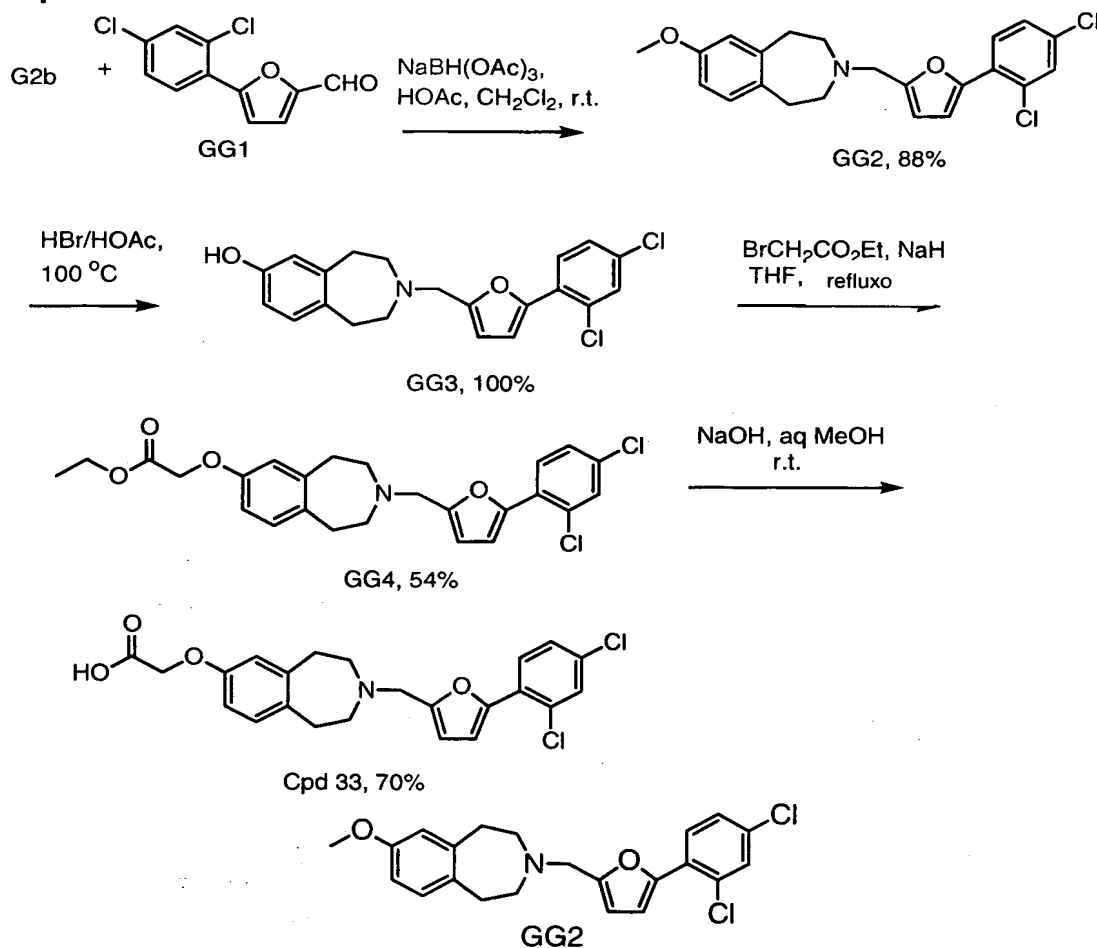
5 Exemplo GG



Composto 33: Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema GG.

Esquema GG



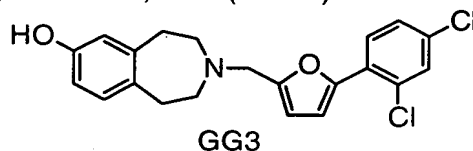
3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-7-metóxi-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

A uma mistura do Composto G2b (0,17 g, 0,96 mmol), 5-(2,4-

diclorofenil)-furan-2-carbaldeído (0,20 g, 0,83 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) e HOAc (0,05 mL, 0,87 mmol) em temperatura ambiente foi adicionado Na(OAc)₃BH (0,30 g, 1,37 mmol). Após a mistura ser agitada durante a noite, ela foi basificada com NaHCO₃ aquoso e extraída com CH₂Cl₂. Os extra-

5 tos orgânicos foram secados (MgSO₄) e concentra-dos. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto GG2 (0,29 g, 88%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz), 7,19n (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (m, 4H),

10 2,66 (m, 4H); MS (ES) *m/z*: 402, 404 (M+H⁺).

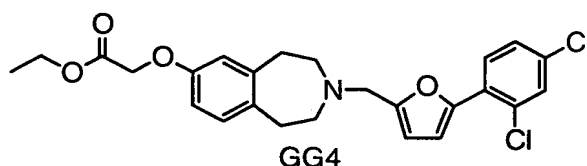


3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Uma mistura do GG2 (0,28 g, 0,70 mmol), 48% de HBr (0,80 mL, 7,07 mmols) e *n*-Bu₄NBr (30 mg, 0,09 mmol) em HOAc (0,8 mL) foi aquecida a 100 °C sob N₂ durante 18 h. Após ser resfriada para a temperatura ambi-

15 tados foram coletados, lavados com água e secados para fornecer o Composto GG3 (0,27 g, 100%) como um sólido bege: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-
□₆) δ 9,30 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz,

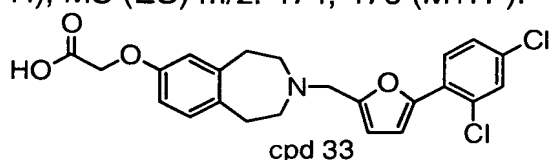
20 1H), 4,56 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,94 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 388, 390 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido {3-[5-(2,4-Dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto GG4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X4. O Composto GG4 foi obtido (65 mg,

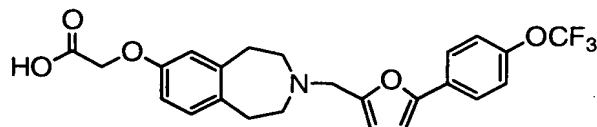
54%) como óleo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 5,01$ Hz), 6,57 (dd, $J = 8,2, 2,70$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 474, 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[5-(2,4-dicloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

Uma mistura do Composto GG4 (50 mg, 0,10 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com 1 N de NaOH aquoso (0,30 mL, 0,30 mmol). Após agitação durante 1 h, a mistura foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em H_2O e acidificado com 1 N de HCl. Um sólido marrom foi coletado e secado para fornecer o Composto 33 (32 mg, 70%): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Hz), 4,60 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,32 (s, 2H), 2,80 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 446, 448 ($\text{M}+\text{H}^+$).

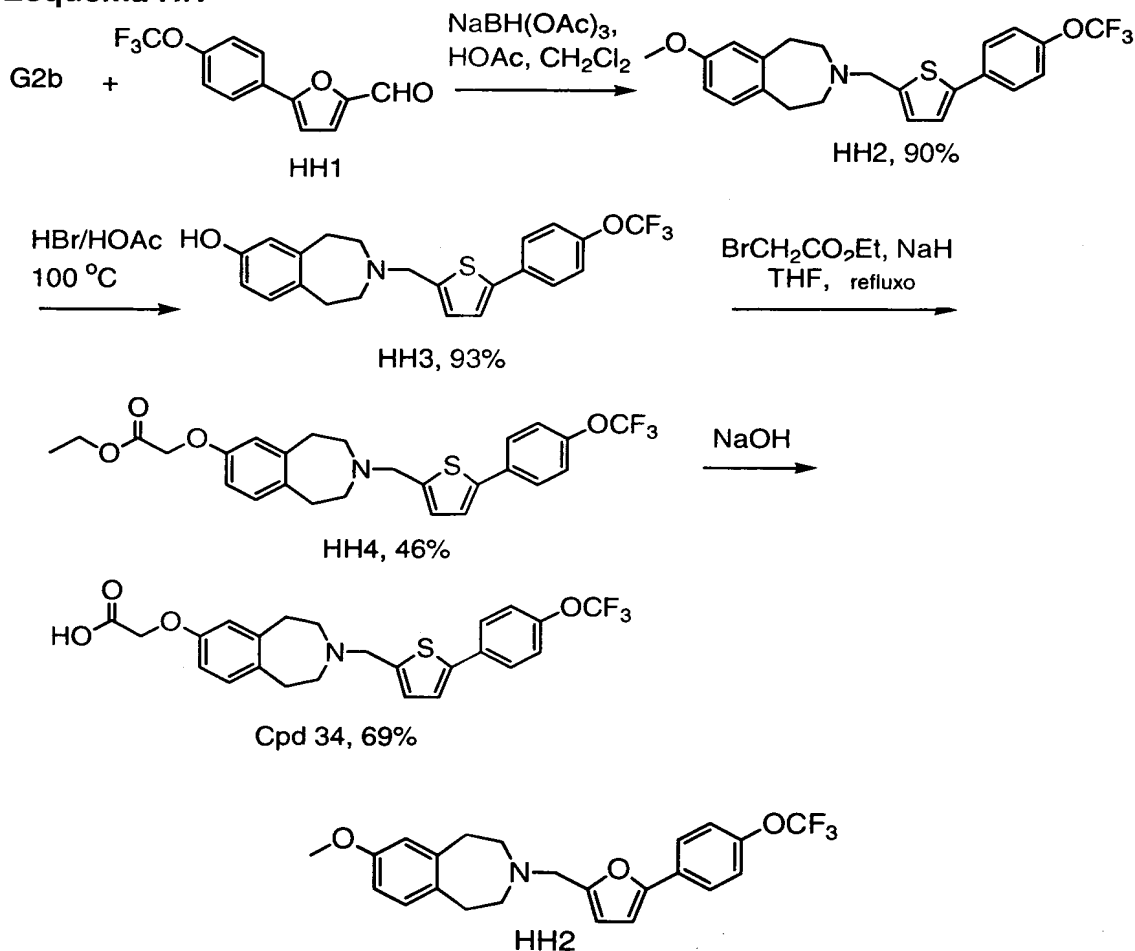
15 Exemplo HH



Composto 34: Ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

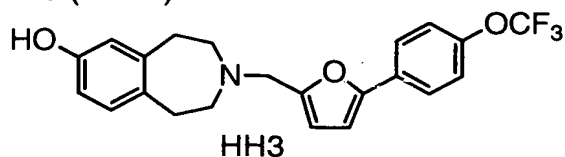
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema HH.

Esquema HH



7-Metóxi-3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

O Composto HH2 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto GG2. O Composto HH2 foi obtido (0,30 g, 90%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 6,49 (d, $J = 3,39$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,66 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).

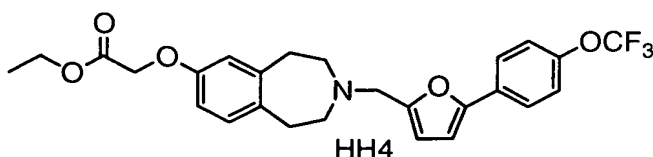


3-[5-(4-Trifluorometóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Uma mistura do Composto HH2 (0,28 g, 0,70 mmol), 48% de

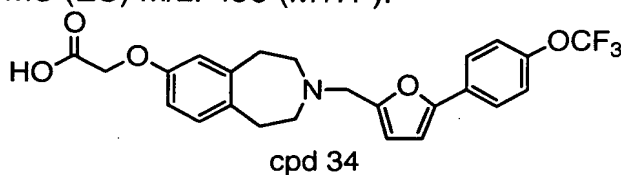
HBr (0,80 mL, 7,07 mmols), *n*-Bu₄NBr (30 mg, 0,09 mmol) e HOAc (0,8 mL) foi aquecida a 100 °C sob N₂ durante 18 h. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada com K₂CO₃ aquoso até PH 10 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer o Composto HH3 (0,26 g, 93%) como um sólido marrom:

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,41 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,78 (m, 4 H), 2,53 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 404 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

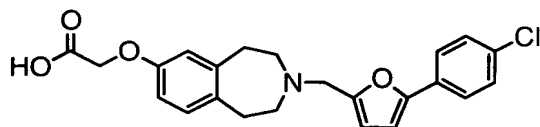
O Composto HH4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X4. O Composto HH4 foi obtido (55 mg, 46%) como um óleo marrom-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,49 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 490 (M+H⁺).



Ácido {3-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 34 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 33. O Composto 34 foi obtido (27 mg, 69%) como um sólido marrom-claro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 462 (M+H⁺).

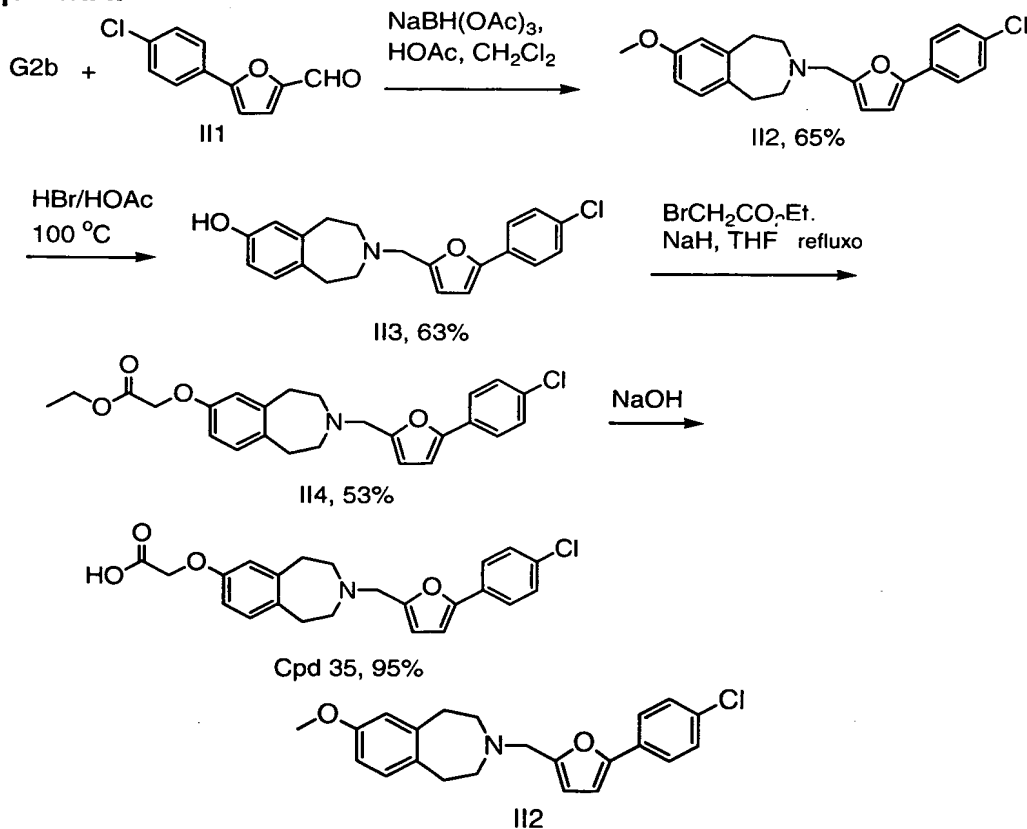
Exemplo II



Composto 35: Ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

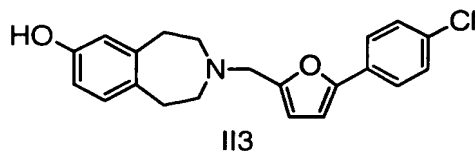
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema II.

Esquema II



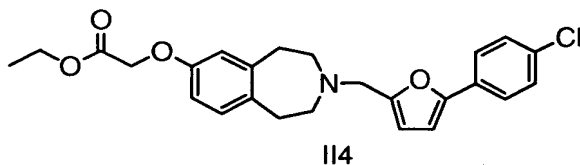
7-Metóxi-3-[5-(4-clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

- O Composto II2 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X2. O Composto II2 foi obtido (0,26 g, 65%) como um óleo marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 6,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 366, 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).



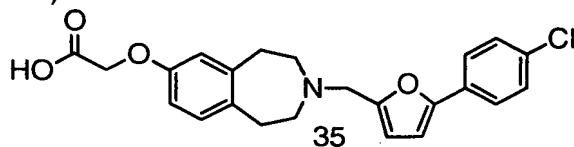
3-[5-(4-clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]aze-
pin-7-ol

Uma mistura de II2 (0,25 g, 0,68 mmol), HBr a 48% (0,80 mL, 7,07 mmol) e *n*-Bu₄NBr (26 mg, 0,08 mmol) em HOAc (0,8 mL) foi aquecida a 80 °C sob N₂ durante a noite. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada com K₂CO₃ aquoso e um sólido marrom foi coletado e secado (0,11 g, 46%). A camada aquosa foi em seguida extraída com CH₂Cl₂. A solução de CH₂Cl₂ foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna para fornecer um sólido marrom (0,04 g) como segunda batelada do produto. Em geral, o Composto II3 foi obtido (0,15 g) em 63% de produção: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,57 (m, 3 H), 6,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 354, 356 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido {3-[5-(4-clorofenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

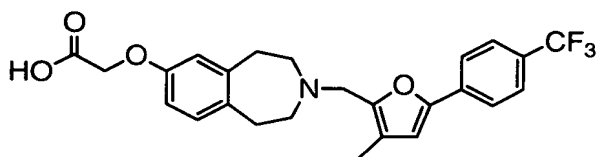
O Composto II4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X4. O Composto II4 foi obtido (96 mg, 53 %) como óleo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz), 3,70 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 440, 442 (M+H⁺).



Ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 35 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 33. O Composto 35 foi obtido (70 mg, 95 %) como um sólido amarelo-claro: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- δ_6) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,21 (bs, 2 H), 3,00 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 412, 414 ($M+H^+$).

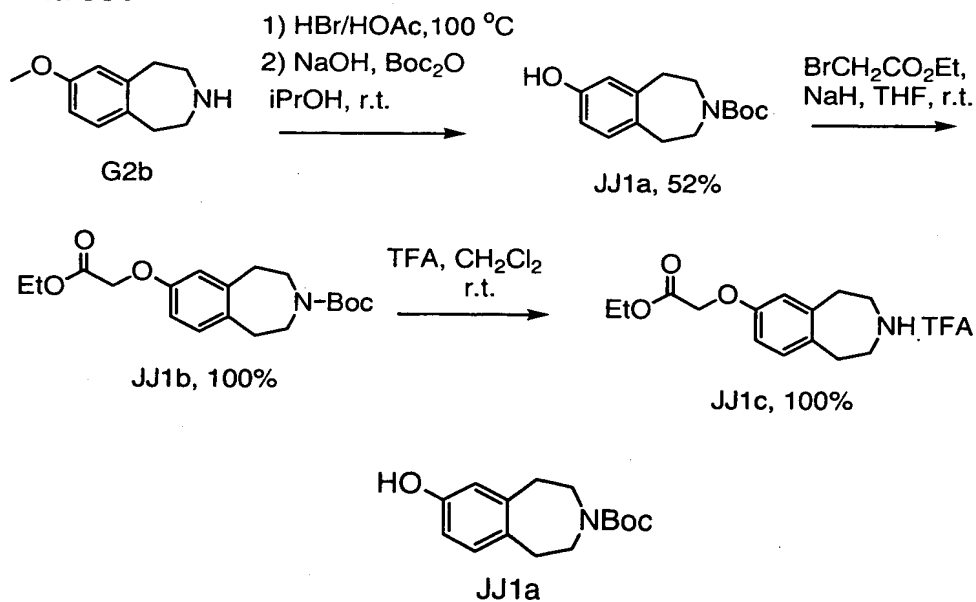
Exemplo JJ



Composto 36: Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com os Esquemas JJ1 & JJ2.

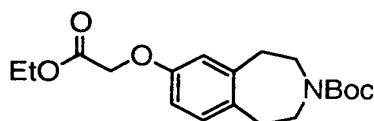
10 Esquema JJ1



Éster *terc*-butílico de ácido 7-hidróxi-1,2,4,5-tetraidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

Uma mistura do G2b (0,26 g, 1,47 mmol), HBr a 48% (1,7 mL, 15 mmols) e $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (50 mg, 0,16 mmol) em HOAc (1,7 mL) foi aquecida a 100 °C sob N_2 durante a noite. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada com NaOH sólido para pH 9-10. À mistura resultante foram adicionados H_2O (5 mL), iso-propanol (5 mL), seguido

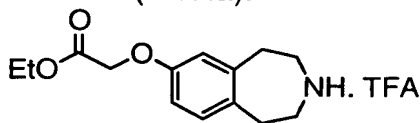
por dicarbonato de di-*t*-butila (0,6 g, 2,8 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram concentrados e o resíduo purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto JJ1a como um sólido branco (0,20 g, 52%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 6,54 (m, 2 H), 4,52 (bs, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{Na}$).



JJ1b

Éster *terc*-butílico de ácido 7-etoxicarbonilmetóxi-1,2,4,5-tetraidrobenzo[d]azepina-3-carboxílico

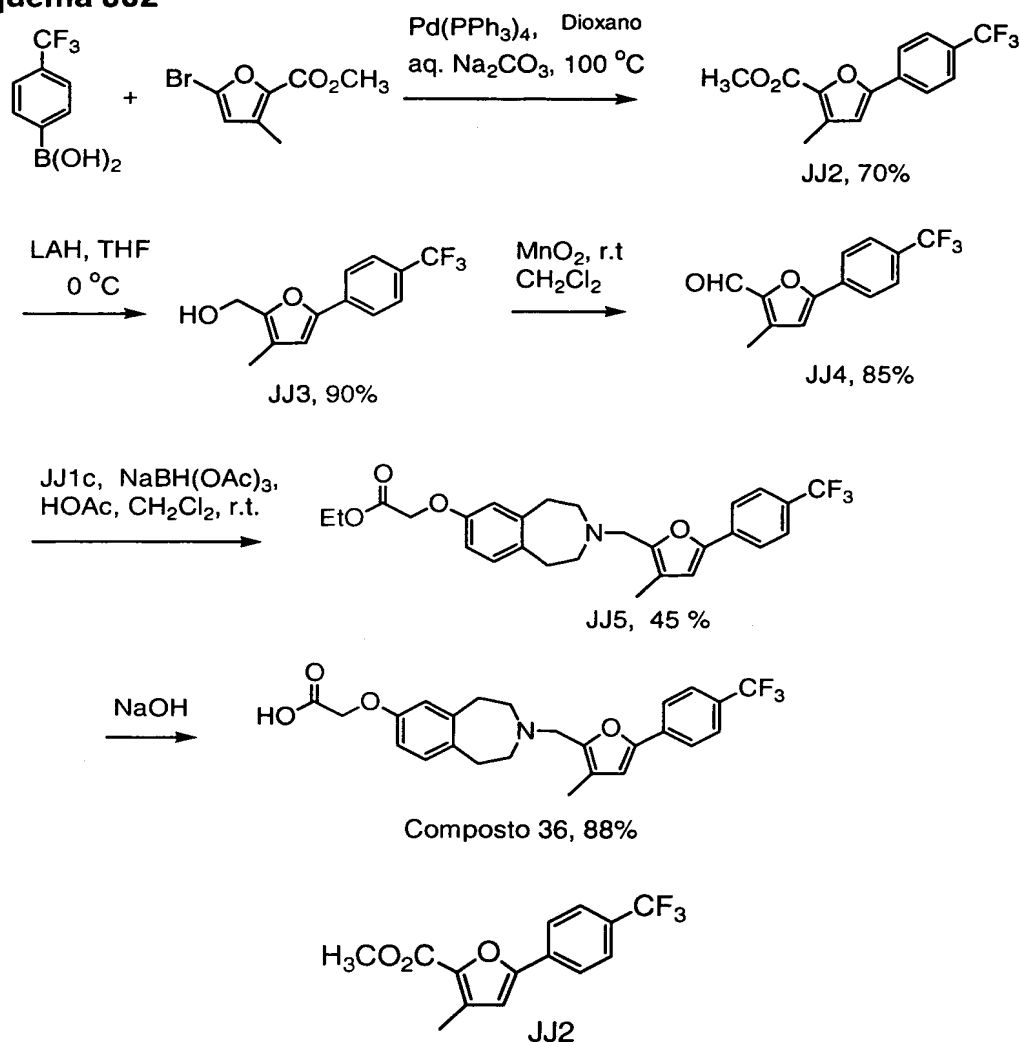
O Composto JJ1b foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto EE4. O Composto JJ1b foi obtido (0,26 g, 100%) como óleo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 2,76 (m, 4 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 372 ($\text{M}+\text{Na}$).



JJ1c

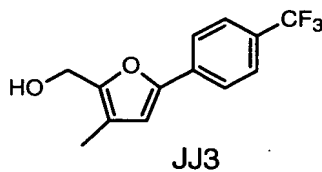
Trifluoroacetato de éster etílico de ácido [3-(2,2,2-trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

Uma mistura do Composto JJ1b (0,26 g, 0,76 mmol) e TFA (1,0 mL, 1,3 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N_2 durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo resultante foi lavado com Et_2O , concentrado para fornecer o Composto JJ1c (0,17 g, 100% de produção bruta). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 5,56 (bs, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,18 (m, 4 H), 3,04 (m, 4 H), 1,19 (m, 3H); MS (ES) m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema JJ2

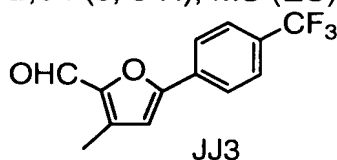
Éster metílico de ácido 3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-carboxílico

O Composto JJ2 foi preparado utilizando-se um procedimento similar como para o Composto G1a. O Composto JJ2 foi obtido (1,17 g, 70%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).



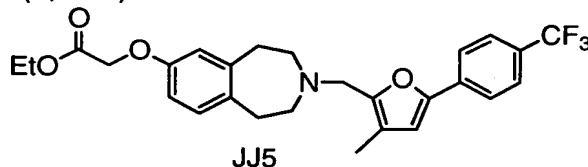
[3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-metanol

- A uma solução do Composto JJ2 (1,17 g, 4,11 mmols) em THF (25 mL) a 0 °C sob N₂ foi adicionado LiAlH₄ (1,0 M, 2,7 mL). Após agitação durante 1 h, a mistura foi saciada com solução de NH₄Cl aquosa e em seguida extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer o Composto JJ3 (0,95 g, 91%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H); MS (ES) *m/z*: 239 (M-OH⁻).



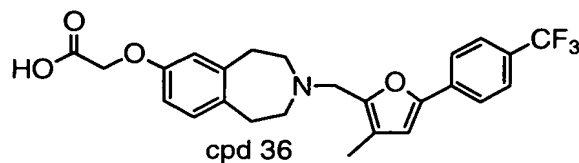
[3-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-carbaldeído

- Uma mistura do Composto JJ3 (0,13 g, 0,51 mmol) e MnO₂ (0,87 g, 10,0 mmols) em CH₂Cl₂ (16 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. MnO₂ foi removido filtrando-se a mistura através de Celita. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto JJ4 (0,11g, 85%) como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H).



Éster etílico de ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

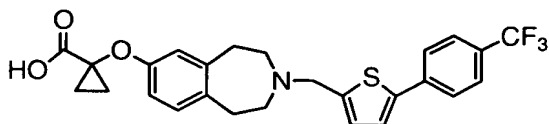
- O Composto JJ5 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X2. O Composto JJ5 foi obtido (40 mg, 45%) como um óleo marrom: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz), 6,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,80 (bs, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 488 (M+H⁺).



Ácido {3-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 36 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 31. O Composto 36 foi obtido (25 mg, 68%) como um sólido marrom-claro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 460 ($M+H^+$).

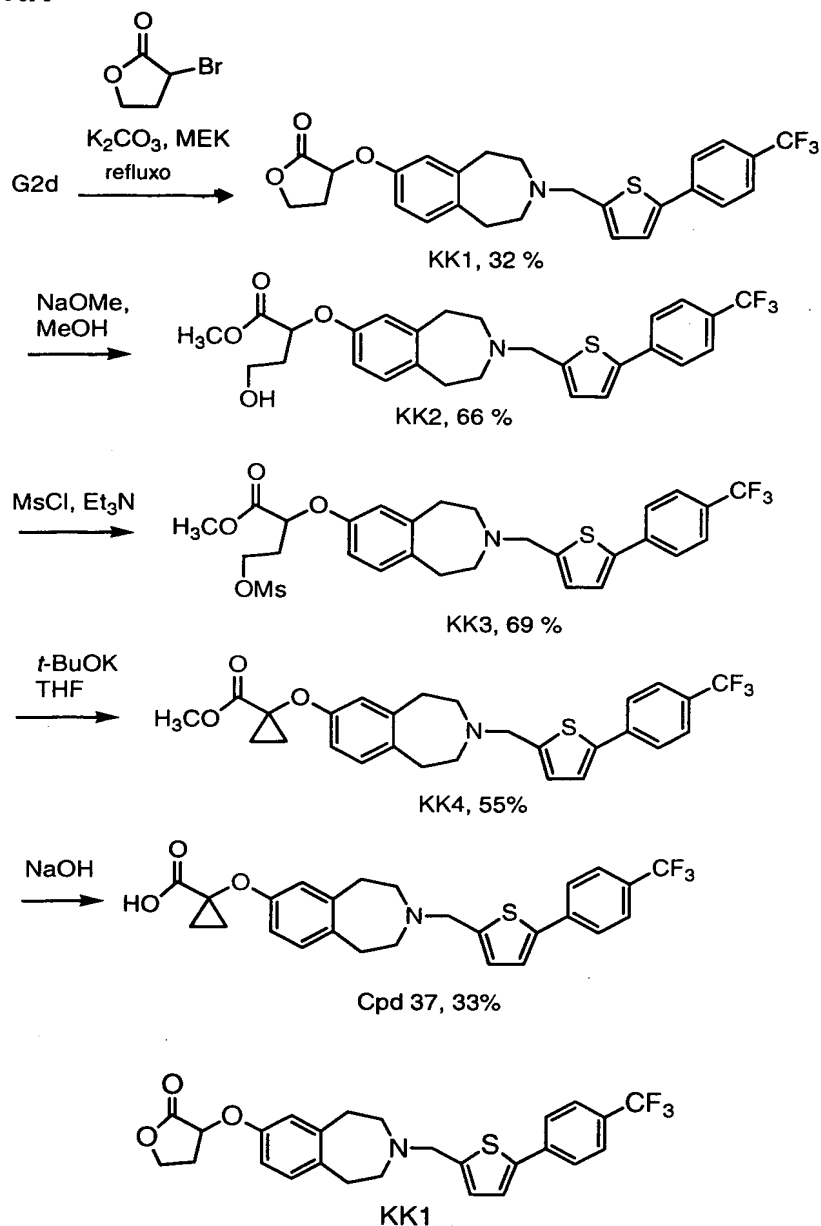
Exemplo KK



Composto 37: Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema KK.

Esquema KK

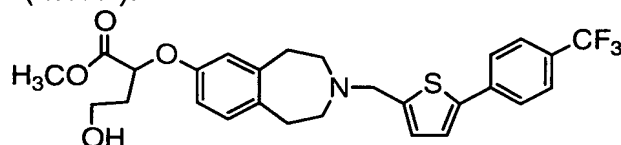


3-{3-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-diidro-furan-2-ona

- 5 Uma mistura de 3-bromo-diidro-furan-2-ona (0,62 mL, 6,45 mmol), Composto G2d (1,0 g, 2,48 mmols) e carbonato de potássio (1,49 g, 9,33 mmols) em 2-butan-ona (25 mL) foi aquecida ao refluxo durante 6 h. Após remoção dos solventes, o resíduo foi dividido entre H₂O e EtOAc e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e purificadas por cromatografia de coluna para fornecer o Composto KK1 (0,39 g, 32%) como um óleo marrom. 0,45 g do

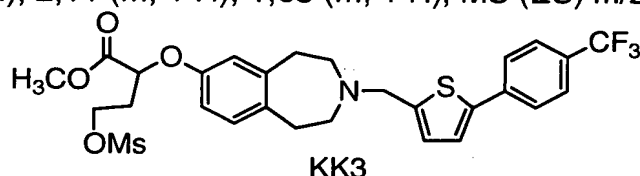
Composto G2d foi recuperado. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 2,92 (m, 4 H), 2,72 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H);

5 MS (ES) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster metílico de ácido 4-hidróxi-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-butírico

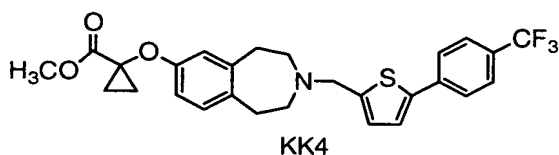
A uma solução do Composto KK1 (0,35 g, 0,72 mmol) em MeOH (7,2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaOMe (0,5 M em MeOH, 1,44 mL, 7,2 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min e saciada com NH_4Cl aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4) e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto KK2 (0,25 g, 66%) como óleo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 8,2$, 2,7 Hz, 1 H), 4,77 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); MS (ES) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster metílico de ácido 4-metanossulfonilóxi-2-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-butírico

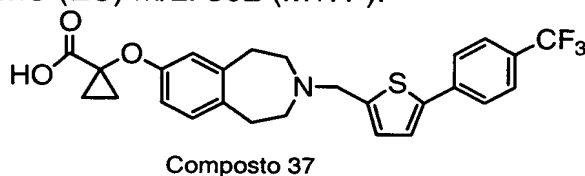
A uma solução do Composto KK2 (0,23 g, 0,44 mmol), cloreto de metanossulfonila (38 μL , 0,49 mmol) em CH_2Cl_2 (13 mL) em temperatura ambiente foi adicionado Et_3N (68 μL , 0,49 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. Ela foi dividida entre H_2O e CH_2Cl_2 e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto KK3 (0,18 g, 69%) como óleo pálido: ^1H

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, $J = 2,6$ Hz, H), 6,52 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,77 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Éster metílico de ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

A uma solução do Composto KK3 (0,18 g, 0,30 mmol) em THF (10 mL) a 0°C sob N_2 foi adicionado $t\text{-BuOK}$ (1 M em THF, 0,30 mL) em um modelo gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 h, acidificada com 1N de HCl até PH 4 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto KK4 (62 mg, 55%) como óleo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 6,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,65 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,61 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

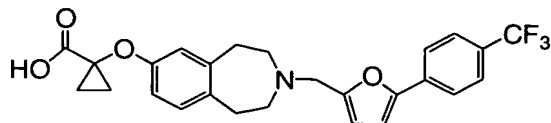


Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

Uma mistura do Composto KK4 (38 mg, 0,76 mmol) e 1 N de NaOH (4,6 mL) em MeOH (1mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada, o resíduo tratado com ácido tartárico para pH 3 e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto 37 (12 mg, 33%) como sólido bege. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,48 (m, 1 H),

6,96 (m, 2 H), 6,56 (m, 2 H), 3,78 (bs, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,56 (m, 4 H), 1,41 (m, 2 H), 1,12 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+H^+$).

Exemplo LL

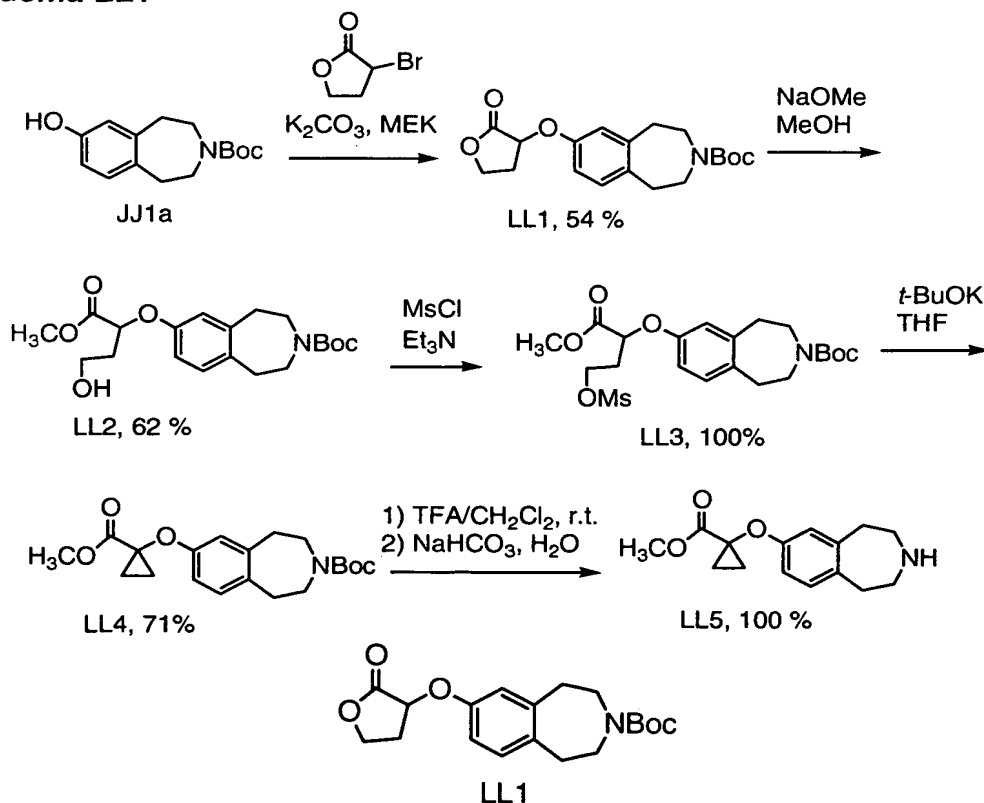


Composto 38: Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

O composto do título foi feito de acordo com os Esquemas LL1 &

5 LL2.

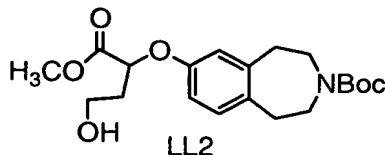
Esquema LL1



Éster *terc*-butilico de ácido 7-(2-oxo-tetraidro-furan-3-ilóxi)-1,2,4,5-tetraidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

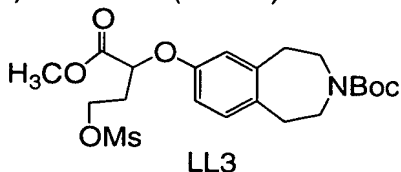
O Composto LL1 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto KK1. O Composto LL1 foi obtido (0,65 g, 54%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 3,55 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); MS

(ES) m/z: 370 (M+Na).



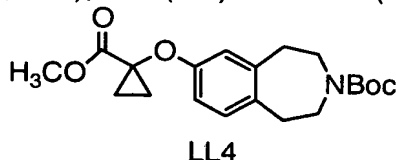
Éster *tert*-butilico de ácido 7-(3-hidróxi-1-metoxicarbonil-propóxi)-1,2,4,5-tetraidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

O Composto LL2 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto KK2. O Composto LL2 foi obtido (0,74 g, 62%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 4,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,89 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 2,85 (m, 4 H), 2,21 (q, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 402 (M+Na).



Éster *tert*-butilico de ácido 7-(3-metanossulfonilóxi-1-metoxicarbonil-propóxi)-1,2,4,5-tetraidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

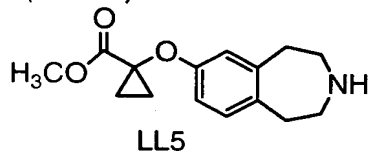
O Composto LL3 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto KK3. O Composto LL3 foi obtido (0,86 g, 100%) como óleo incolor: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 4,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,53 (m, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,39 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 480 (M+Na).



Éster *tert*-butilico de ácido 7-(1-metoxicarbonil-ciclopropóxi)-1,2,4,5-tetraidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico

O Composto LL4 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto KK4. O Composto LL4 foi obtido (0,49 g, 71%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (q, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 1,50

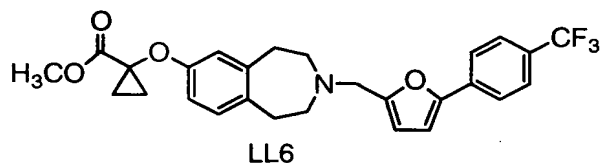
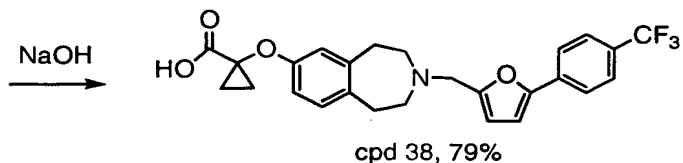
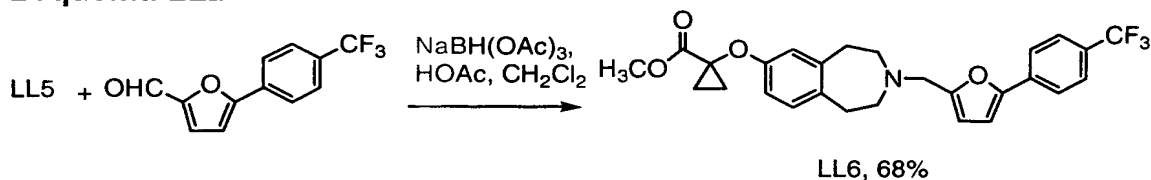
(s, 9 H); MS (ES) m/z: 384 (M+Na).



Éster metílico de ácido 1-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-ciclopropano-carboxílico

Uma mistura do Composto LL4 (0,50 g, 1,38 mmol) e TFA (0,5 mL) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Após a mistura ser concentrada, o resíduo foi tratado com NaHCO₃ aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentra-
da até a secura para fornecer o Composto LL5 (0,36 g, 100%) como um sólido pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (q, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 262 (M+H⁺).

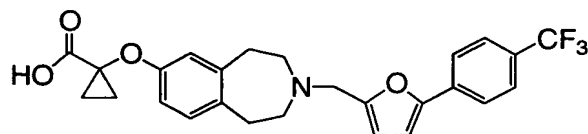
10 Esquema LL2



Éster metílico de ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

O Composto LL6 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X2. O Composto MM1 foi obtido (25 mg, 68%) como um sólido marrom-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,64 (m, 2 H), 6,33 (d, *J* = 3,3 Hz), 3,83 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,92 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 1,60 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 486

(M+H⁺).

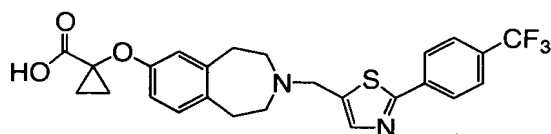


cpd 38

Ácido 1-{3-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

Uma mistura do Composto MM1 (20 mg, 0,04 mmol) e 3 N de NaOH (0,15 mL) em MeOH (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a mistura ser concentrada, o resíduo foi dissolvido em H₂O e lavado com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada com ácido tartárico diluído até PH 3 e um sólido marrom foi coletado para fornecer o Composto 38 (15 mg, 79%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 1,47 (m, 2 H), 1,19 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 472 (M+H⁺).

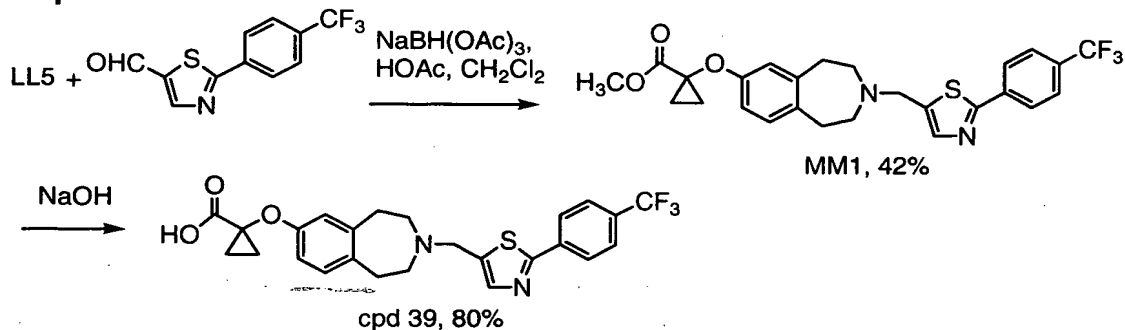
Exemplo NN

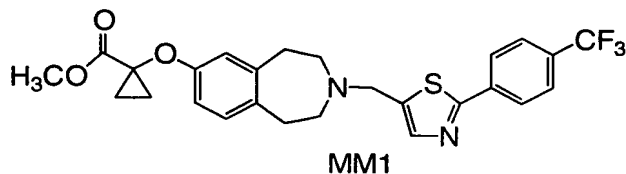


Composto 39: Ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema NN.

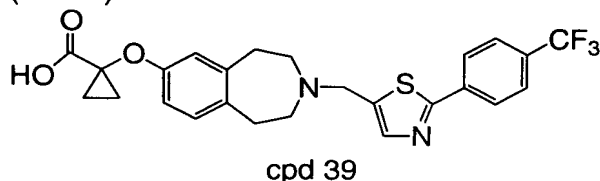
Esquema MM





Éster metílico de ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

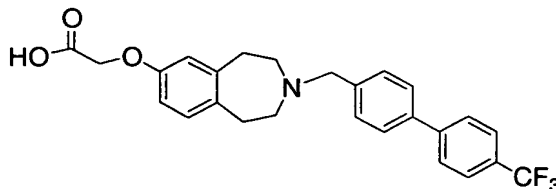
O Composto MM1 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X2. O Composto MM1 foi obtido (0,10 g, 53%) como um sólido marrom-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,71 (m, 3 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,89 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,63 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido 1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-ciclopropanocarboxílico

Uma mistura do Composto MM1 (86 mg, 0,17 mmol), NaOH (3N, 0,50 mL), MeOH (0,5 mL) e THF (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada, o resíduo dissolvido em H_2O e lavado com Et_2O . A camada aquosa foi tratada com ácido tartárico para pH 3 e um sólido pálido foi coletado filtrando-se para fornecer o Composto 39 (66 mg, 80%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 1,59 (m, 2 H), 1,25 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

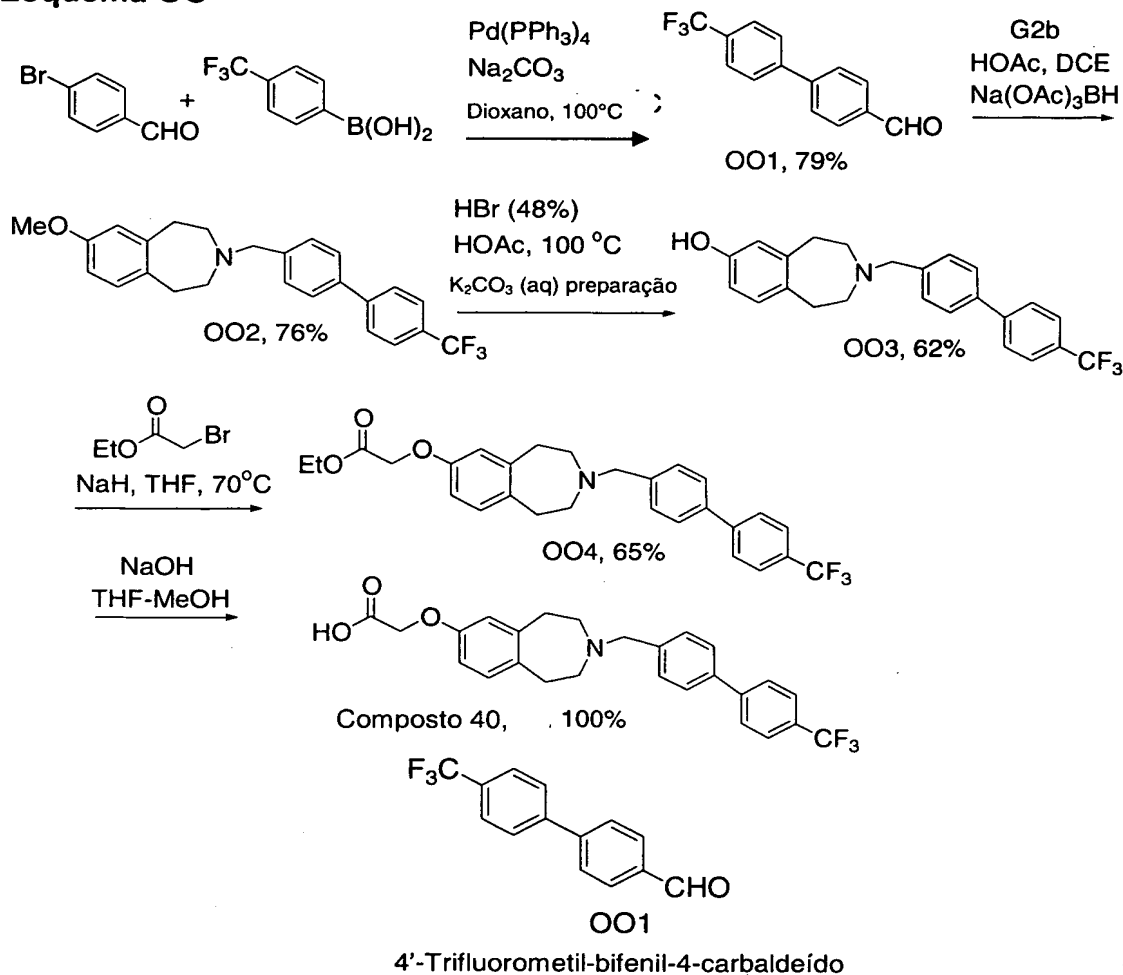
Exemplo OO



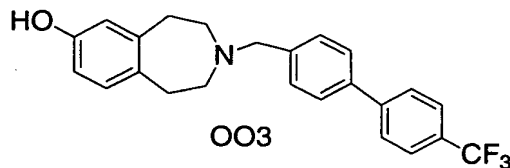
Composto 40: Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema OO.

Esquema OO



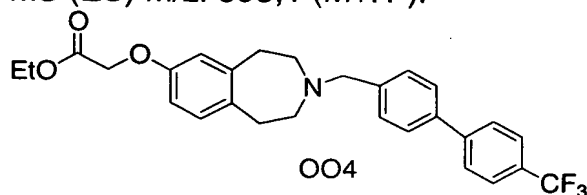
O Composto OO1 (688 mg, 79%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G1a: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (s, 4 H).



3-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

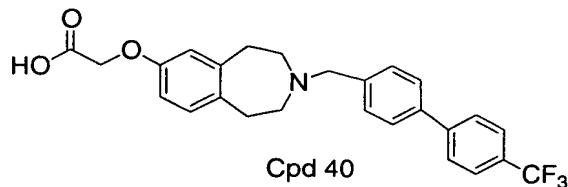
O Composto OO3 (62%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G2d: ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,44-6,47 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 2,74 (br,s, 4

H), 2,56 (br, s, 4 H); MS (ES) m/z: 398,1 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

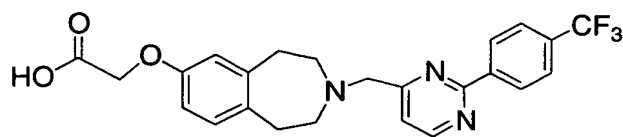
O Composto OO4 (138 mg, 65%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G1b: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 4 H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,60-6,64 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,89 (s, br, 4 H), 2,65 (s, br, 4 H), 1,27 - 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 484,0 (M+H⁺).



Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

O Composto 40 (125 mg, 100%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 7: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,81 - 7,85 (m, 4 H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,67-6,70 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,32 (s, br, 4 H), 3,05 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z: 456,0 (M+H⁺), 454,0 (M-H⁺).

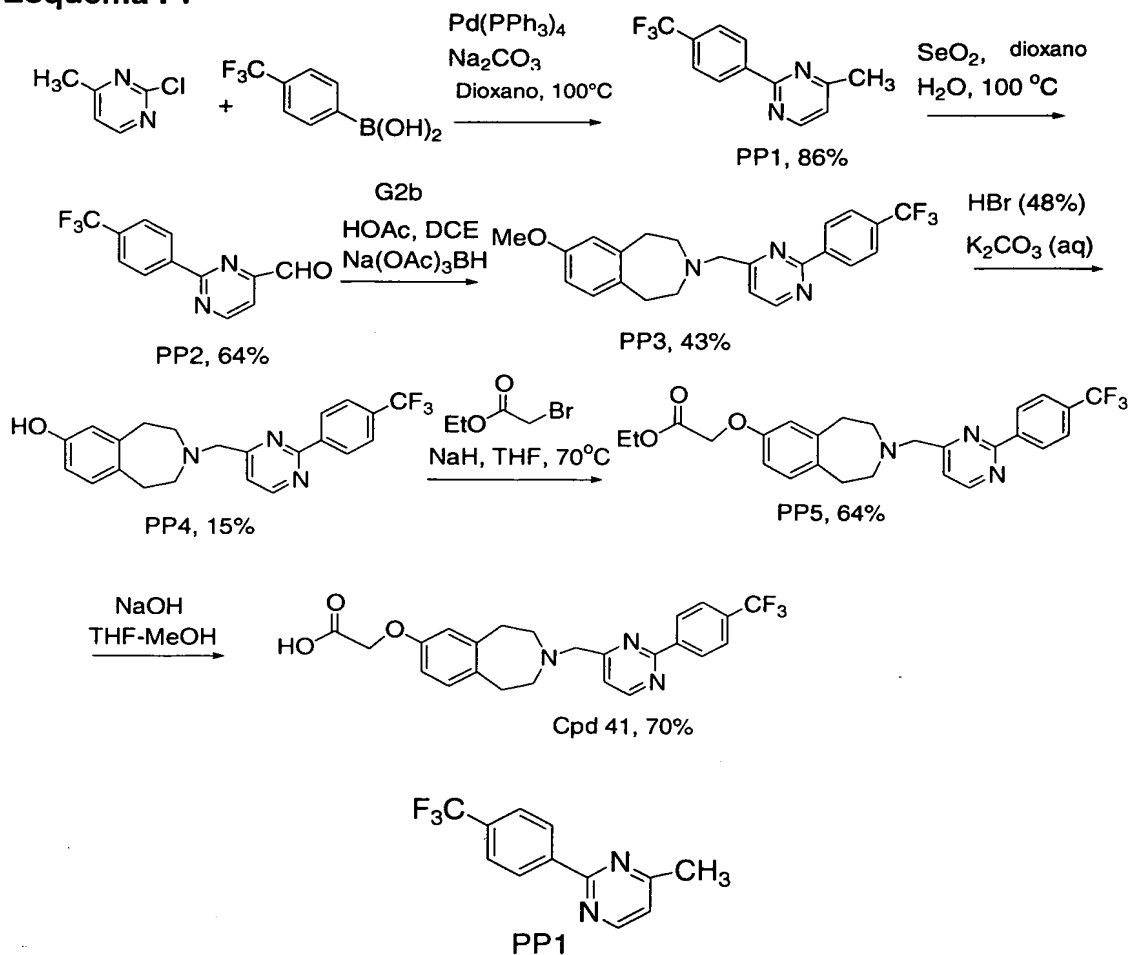
15 Exemplo PP



Composto 41: Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema PP.

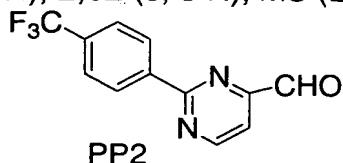
Esquema PP



4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidina

O Composto PP1 (1,507 g, 86%) foi preparado de acordo com procedimento similar como para o Composto G1a: ^1H RMN (300 MHz, CD-Cl_3) δ 8,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz,

5 δ 8,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 239,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

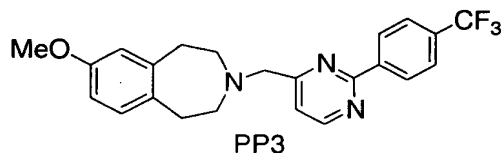


2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-carbaldeído

Uma mistura do Composto PP1 (428 mg, 1,798 mmol), SeO_2 (998 mg, 8,991 mmols), dioxano (5 mL) e água (0,16 mL) foi agitada a 100°C durante 16 h. Após a mistura ser resfriada para a temperatura ambiente, ela

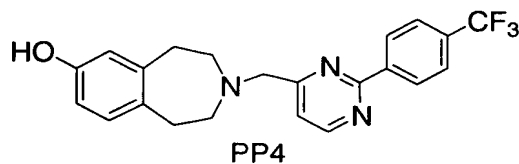
10 foi filtrada para remover sólidos e concentrada sob vácuo. O resíduo foi puri-

ficado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc/Hexano para fornecer o Composto PP2 (291 mg, 64%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (s, 1 H), 9,11 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,75 - 7,81 (m, 3 H).



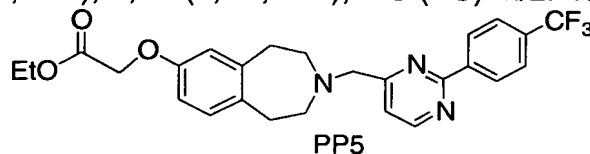
7-Metóxi-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 O Composto PP3 (179 mg, 43%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G2c: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,57 (s, br, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,64 - 6,68 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (s, br, 4 H), 2,75 (s, br, 4H); MS (ES) m/z : 414,1 (M+H $^+$).
- 10



3-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol :

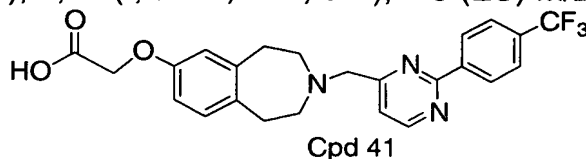
O Composto PP4 (26 mg, 20%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G2d: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,62 (s, br, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,58 - 6,61 (m, 2 H), 3,93 (s, br, 2 H), 2,94 (s, br, 4 H), 2,81 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 400,0 (M+H $^+$).



Éster etílico de ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto PP5 (16 mg, 64%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G1b: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, br, 1 H), 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,61 (s, br, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,64 -

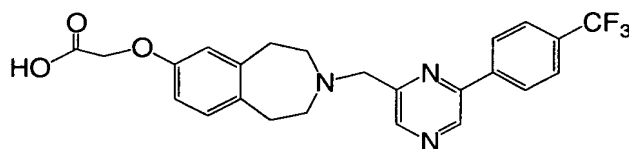
6,67 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23 - 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,92 (s, br, 2 H), 2,80 - 2,93 (br, 8 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 486,1 ($M+H^+$).



Ácido {3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 41 (10 mg, 70%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 7: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,62 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 2,86 (s, br, 4 H, 2,67 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 458,1 ($M+H^+$), 456,0 ($M-H^+$).

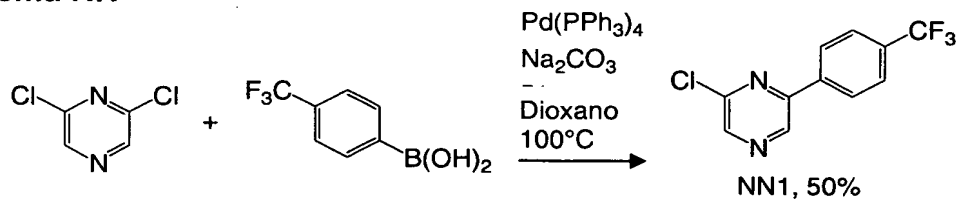
Exemplo NN

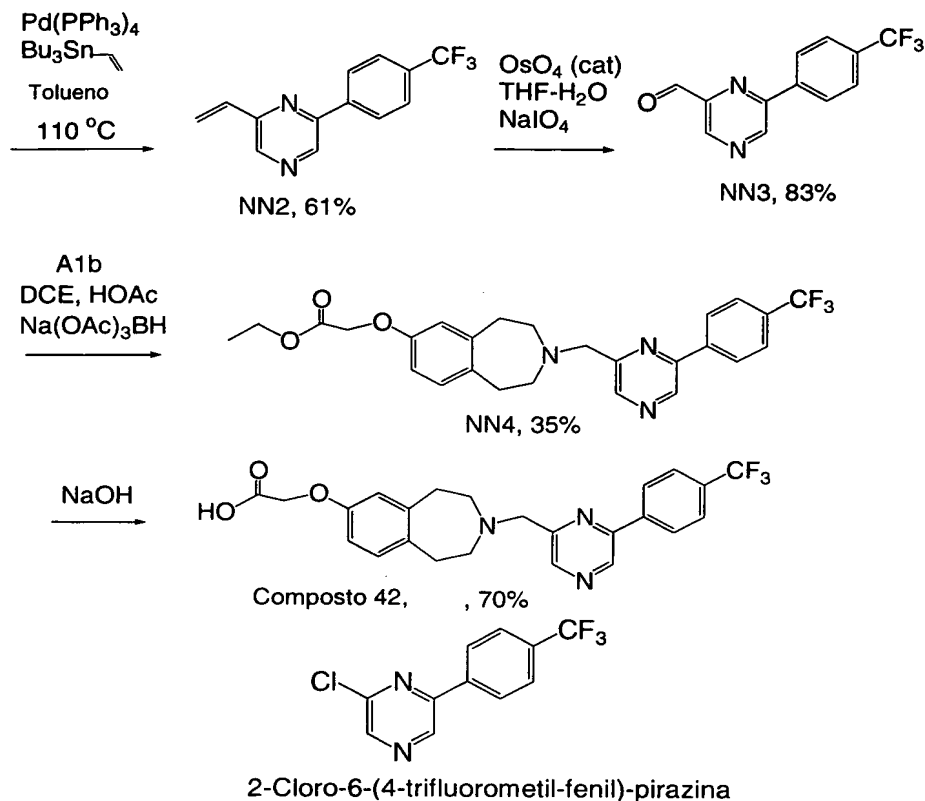


Composto 42: Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

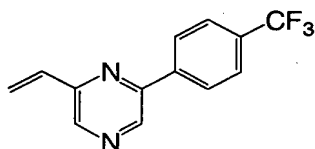
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema NN.

Esquema NN



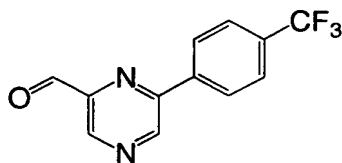


O Composto NN1 (522 mg, 50%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G1a. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



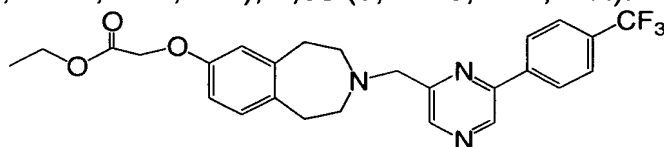
2-(4-Trifluorometil-fenil)-6-vinil-pirazina

- 5 Uma mistura do Composto NN1 (106 mg, 0,411 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47 mg, 0,041 mmol), tributilvinilestanho (0,18 mL, 0,616 mmol) e tolueno (2,0 mL) foi refluxada sob N_2 durante 18 h. A mistura foi resfriada e concentrada. O Composto NN2 foi obtido após purificação por cromatografia de coluna como um óleo claro (98 mg, 95%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,87-6,97 (m, 1 H), 6,49 - 6,55 (m, 1 H), 5,70 - 5,74 (m, 1 H).
- 10

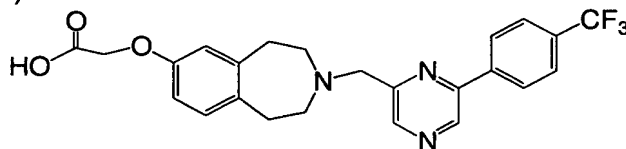


6-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carbaldeído

Uma mistura do NN2 (72 mg, 0,288 mmol), THF (2,5 mL), água (2,5 mL), OsO₄ (2,5 % em peso, 2 gotas) e NaIO₄ (123 mg, 0,576 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi vertida em NaHCO₃ aquoso, extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram lavados com água, salmoura, secados (Na₂SO₄) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o NN3 (60 mg, 83%) como sólido bege: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H).

Éster etílico de ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

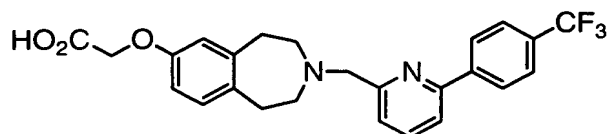
O Composto NN4 (38 mg, 35%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto G1b. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,61-6,65 (dd, *J* = 2,7, 8,2 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23 - 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 2,91 (s, br, 4 H), 2,75 (s, br, 4 H), 1,27 - 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 486,1 (M+H⁺).

Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 42 (21 mg, 70%) foi preparado de acordo com um procedimento similar como para o Composto 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,09 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,68 (s, br, 1 H), 5,76 (s, 2 H),

4,62 (s, 2 H), 3,00 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 458,1 ($M+H^+$)

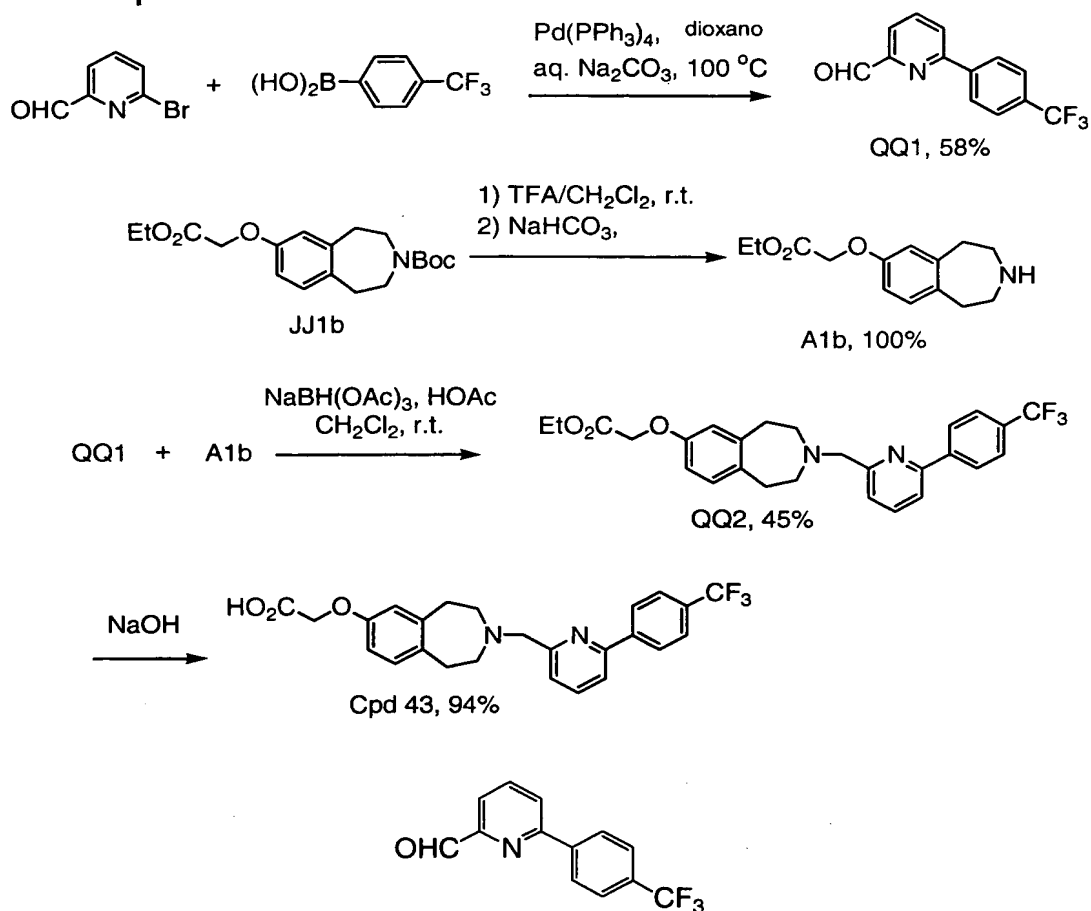
Exemplo QQ



Composto 43: {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema QQ.

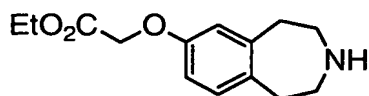
Esquema QQ



6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbaldeído

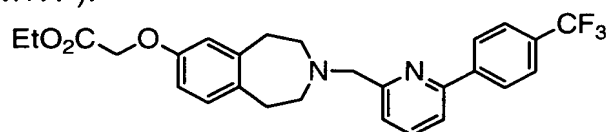
5

O Composto QQ1 (0,78 g, 58%) foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto G1a: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,2 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,02 (m, 3 H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z : 284 ($M+\text{Na}$).



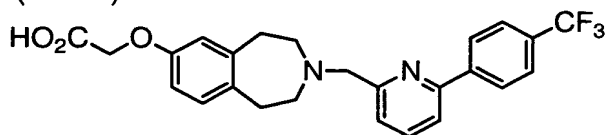
Éster etílico de ácido (2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi)-acético

Uma mistura do Composto JJ1b (0,93 g, 2,66 mmols) e TFA (1,10 mL, 14,8 mmols) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob N₂ durante 21 h. Após a mistura ser concentrada, o resíduo foi tratado com NaHCO₃ aquoso e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi
 5 secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer o Composto A1b (0,66 g, 100%) como óleo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,71 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 250 (M+H⁺).



Éster etílico de ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

10 O Composto QQ2 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X2. O Composto QQ2 foi obtido (43 mg, 45%) como um óleo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,81 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H),
 15 6,64 (dd, *J* = 8,1, 2,6 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,78 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 485 (M+H⁺).

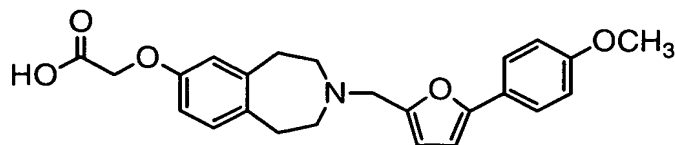


Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 43 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 7. O Composto 43 foi obtido (31 mg, 94%)
 20 como um sólido esbranquiçado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J* =

8,1 Hz, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,84 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 457 ($M+H^+$).

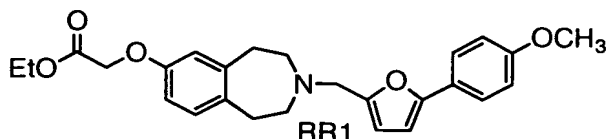
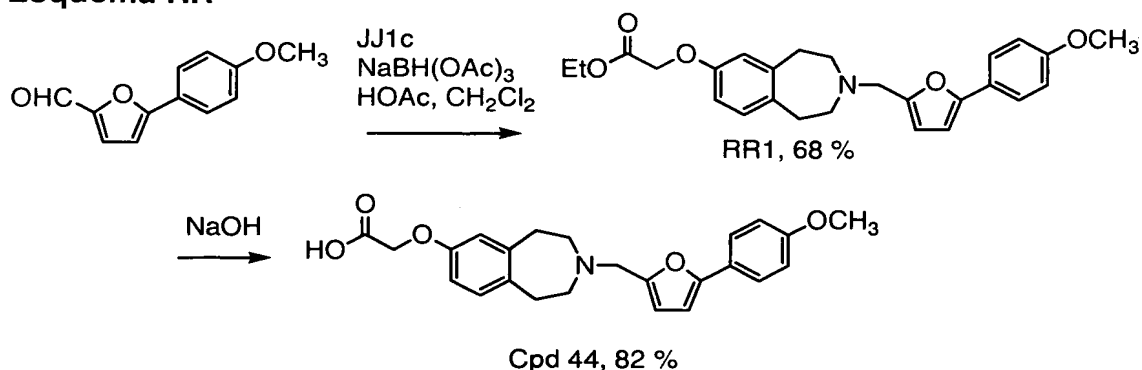
5 Exemplo RR



Composto 44: Ácido {3-[5-(4-metóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema RR.

Esquema RR

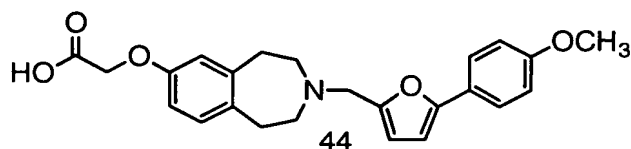


Éster etílico de ácido {3-[5-(4-metoxifenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto RR1 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto X4. O Composto RR1 foi obtido (65 mg, 68 %)

10 %) como óleo amarelo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,65 (m, 4 H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 436

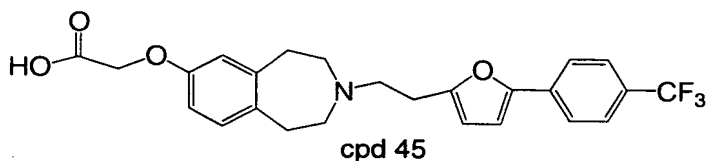
15 ($M+H^+$).



Ácido {3-[5-(4-metóxi-fenil)-furan-2-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

A solução do Composto RR1 (55 mg, 0,13 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com 1 N de NaOH aquoso (0,26 mL, 0,26 mmol). Após agitação durante a noite, a mistura foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em H₂O, lavado com Et₂O duas vezes e em seguida acidificado com 1N de HCl. A solução acídica foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados para fornecer o Composto 44 (42 mg, 82 %) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,62 (m, 2 H), 6,57 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,63 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 408 (M+H⁺).

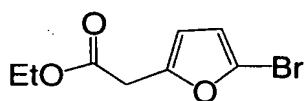
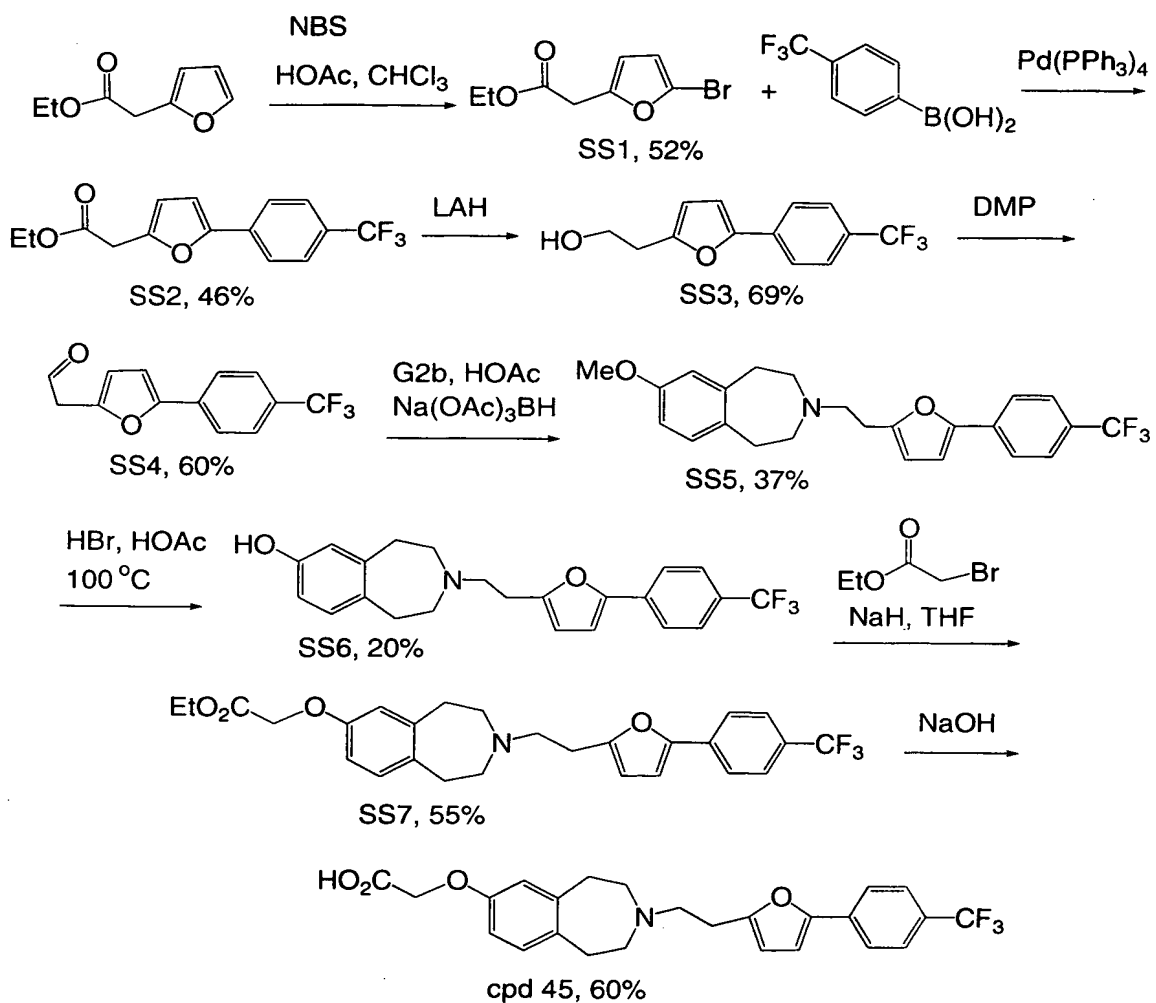
Exemplo SS



Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema SS.

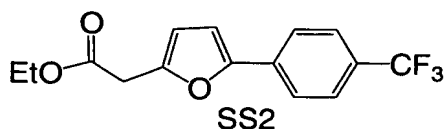
Esquema SS



SS1

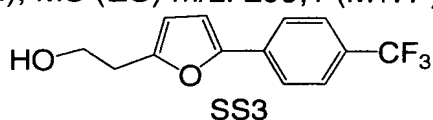
Éster etílico de ácido (5-bromo-furan-2-il)-acético

O Composto SS1 (765 mg, 52%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto V1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 4,16-4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 1,24 - 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).



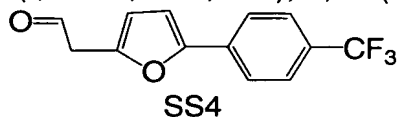
Éster etílico de ácido [5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-acético

O Composto SS2 (448 mg, 46%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto V2. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,18 - 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 1,27 - 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



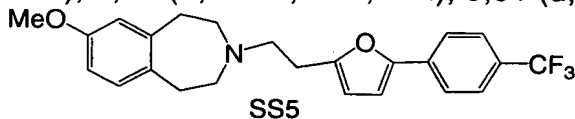
2-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etanol

O Composto SS3 (249 mg, 69%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto V3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,24 - 6,25 (m, 1 H), 3,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 2,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H).



[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-acetaldeído

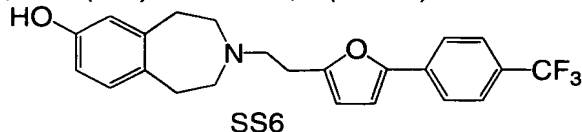
O Composto SS4 (144 mg, 60%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto V4. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 3,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 2 H).



7-Metóxi-3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina

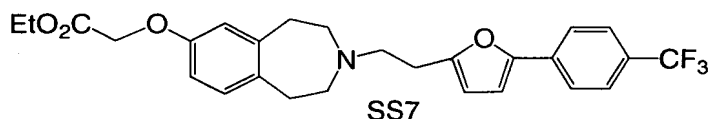
O Composto SS5 (81 mg, 37%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto G2c. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DM-SO}-d_6$) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,76 - 2,88 (m, 8 H),

2,51 - 2,65 (m, 4H); MS (ES) m/z : 416,2 ($M+H^+$).



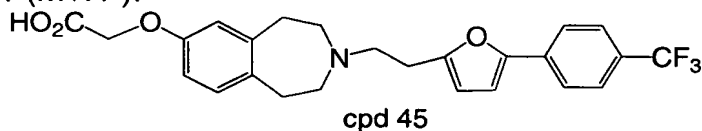
3-{2-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

O Composto SS6 (15 mg, 20%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto G2d. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,68 (m, 4 H), 6,97 - 7,00 (m, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 3 H), 6,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,91 (m, 4 H), 3,41 - 3,49 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 402,1 ($M+H^+$).



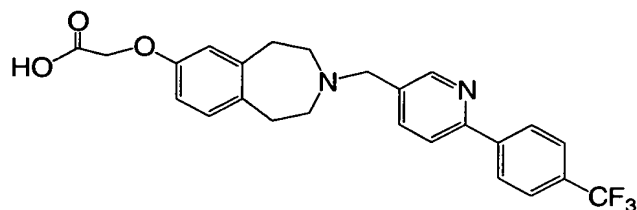
Éster etílico de ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto SS7 (10 mg, 55%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto G1b. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 6,28 (br, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23 - 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,87 - 3,41 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 488,1 ($M+H^+$).



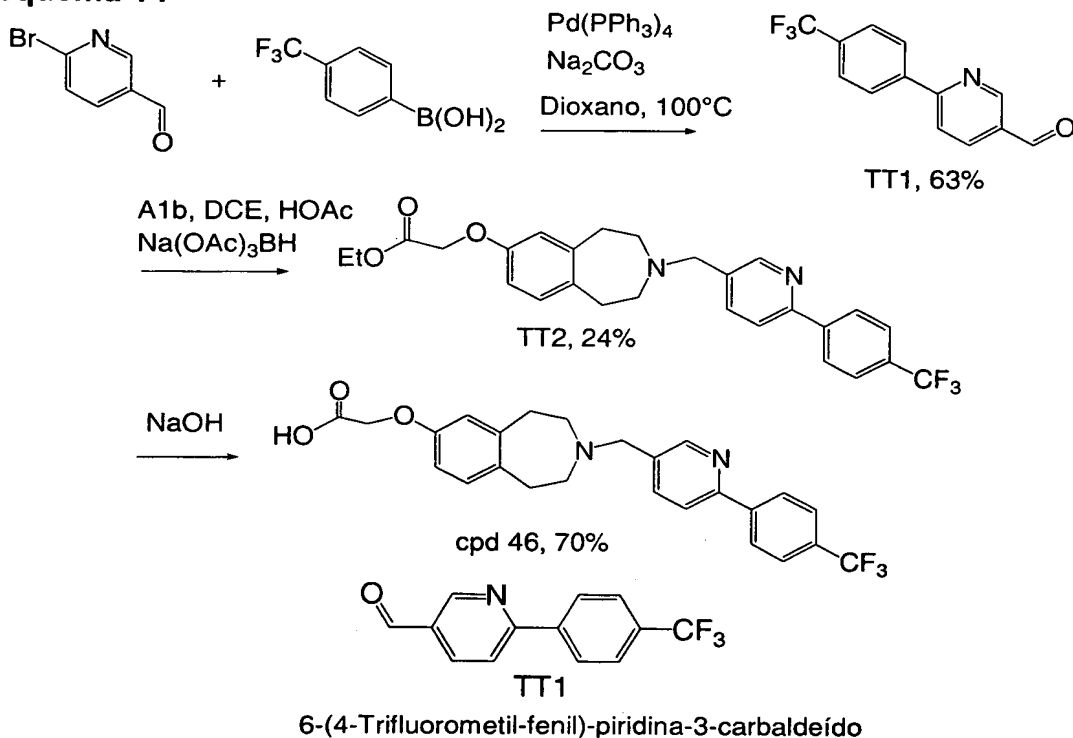
Ácido (3-{2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-etil}-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi)-acético

O Composto 45 (6 mg, 60%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto 7. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 2 H), 6,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,09 - 3,15 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 460,0 ($M+H^+$), 458,1 ($M-H^+$).

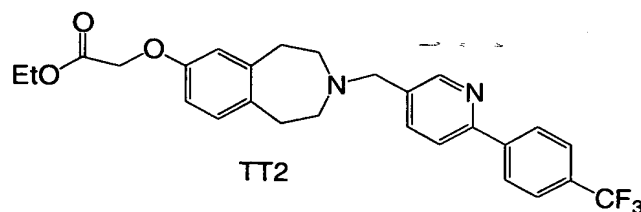
Exemplo TT

Composto 46: Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O composto do título foi feito de acordo com o Esquema TT.

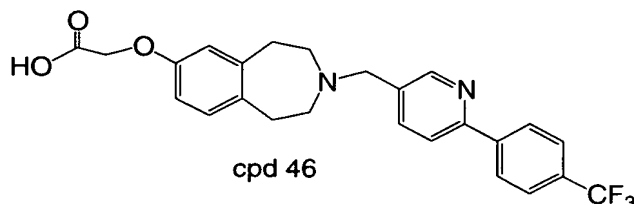
Esquema TT

- O Composto TT1 (498 mg, 63%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto G1a. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,18 (s, 1 H), 9,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,29 - 8,33 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H).



Éster etílico de ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

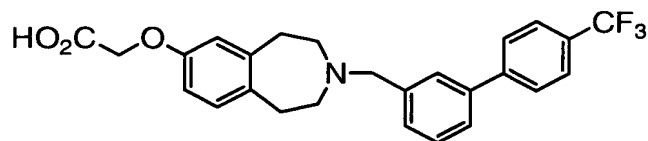
O Composto TT2 (47 mg, 24%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto G1b. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,82 (m, 4 H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 - 6,65 (dd, $J = 2,5, 8,2$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23 - 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,70 (s, br, 2 H), 2,88 (s, br, 4 H), 2,65 (s, br, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 485,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Ácido {3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi}-acético

O Composto 46 (28 mg, 70%) foi preparado utilizando-se o mesmo procedimento como para o Composto 7. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,69 - 6,72 (dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,45 (s, br, 2 H), 2,98 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 457,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 455,1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

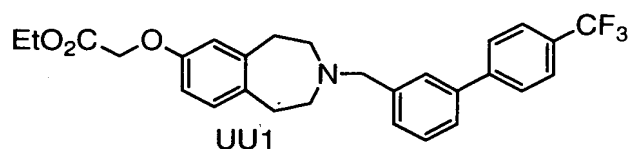
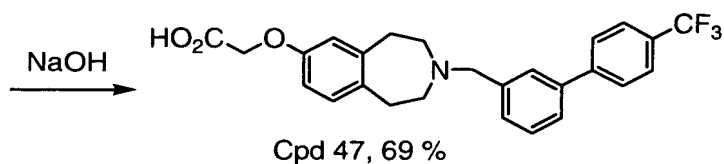
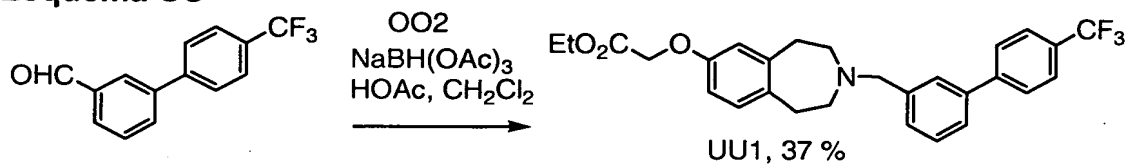
Exemplo UU



Composto 47: Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

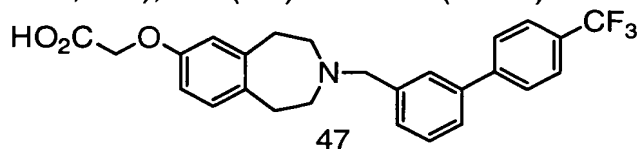
O composto do título foi feito de acordo com o Esquema UU.

Esquema UU



Éster etílico de ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

A uma mistura do Composto OO2 (0,10 g, 0,40 mmol), 3-(4-trifluorometil-fenil)-benzaldeído (0,15 g, 0,59 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL) e HOAc (0,02 mL, 0,35 mmol) em temperatura ambiente foi adicionado Na(OAc)₃BH (0,13 g, 0,58 mmol). Após a mistura ser agitada durante a noite, mais Na(OAc)₃BH (0,06 g, 0,27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e aquecida em refluxo durante 30 min. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, ela foi basificada com NaHCO₃ aquoso e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados (MgSO₄) e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o Composto UU1 (70 mg, 37%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,64 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 484 (M+H⁺).



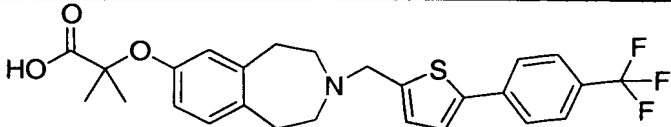
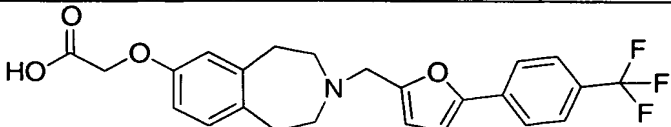
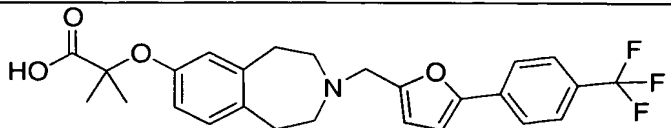
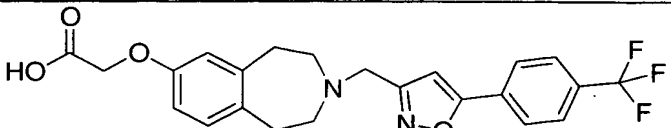
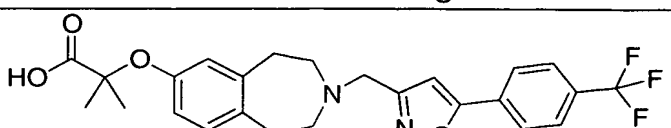
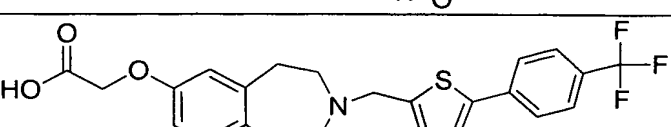
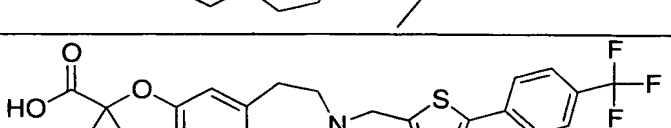
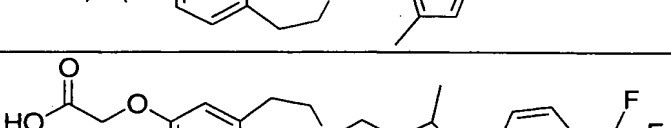
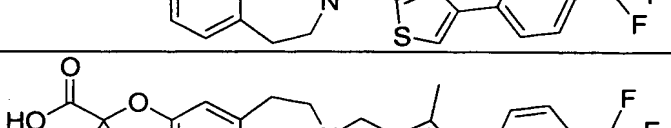
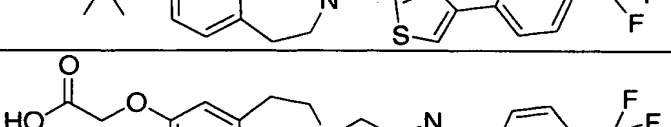
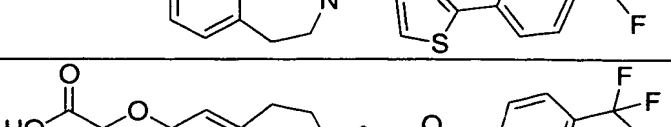
Ácido [3-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilóxi]-acético

O Composto 47 foi preparado de acordo com o mesmo procedimento como para o Composto 31. O Composto 47 foi obtido (41 mg, 69 %) como um sólido bege: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,84 (m, 3 H), 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,99 (bs, 2 H), 2,81 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).

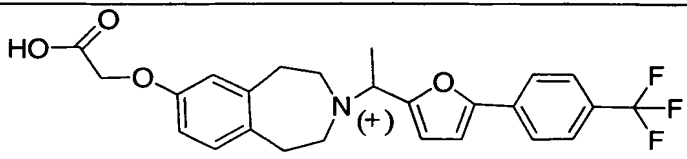
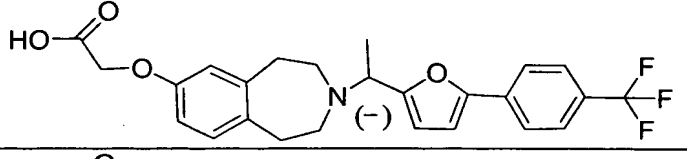
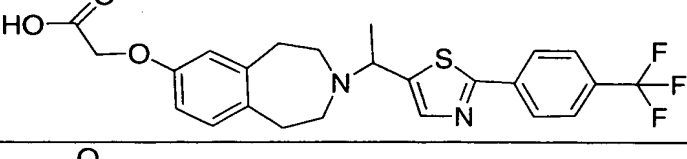
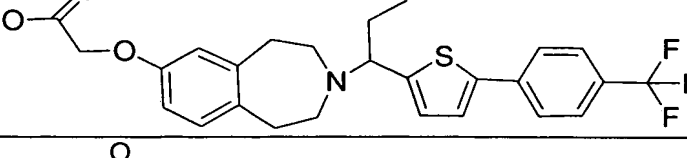
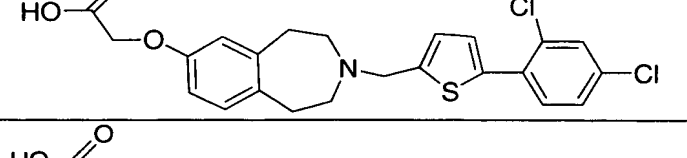
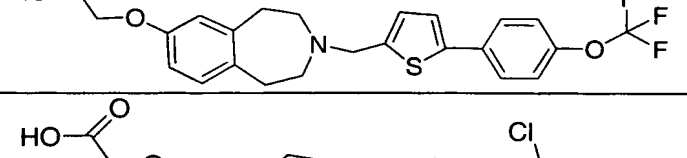
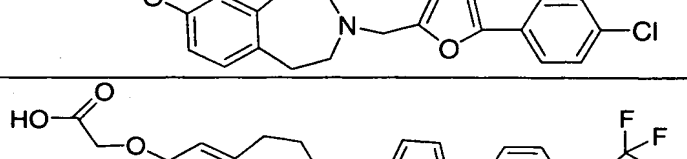
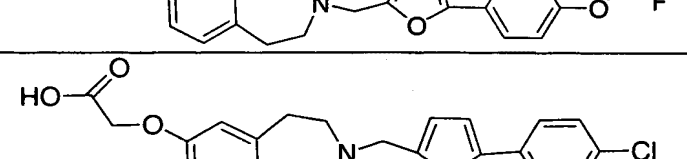
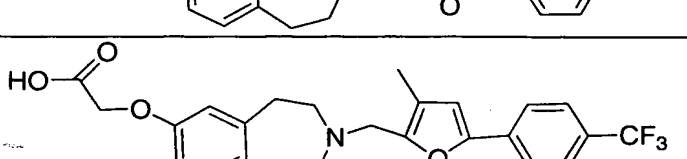
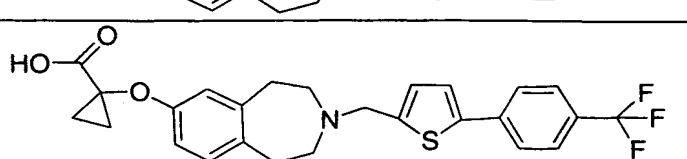
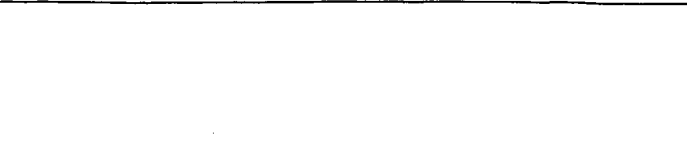
Composto 1 até 47 da Fórmula (I) na Tabela 1 foram preparados de acordo com os métodos descritos pelos Esquemas e Exemplos descritos aqui.

10 Tabela 1. Compostos Representativos

O Composto Nº.	Estrutura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
27a	
27b	
28	

28a	
28b	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

Exemplos Biológicos

Exemplo 1

Método de ensaio de transfecção para receptores PPAR α , γ ou δ

Células HEK293 foram cultivadas em meio DMEM/F12 suplementado com 10% de FBS e glutamina (Invitrogen) e incubadas em um incubador de CO₂ a 5% a 37°C. As células foram co-transfectadas utilizando-se reagente DMRIE-C (Invitrogen) em meio livre de soro (Opti-MEM, Invitrogen) com dois plamídeos de expressão de mamífero, um contendo a sequência de DNA codificando para os domínios de ligação de ligante de PPAR α , γ ou δ fundidos ao domínio de ligação de DNA de GAL4 de levedura e ao outro contendo a sequência promotora do GAL4 de levedura (UAS) fundida ao cDNA repórter de luciferase de vaga-lume. No dia seguinte, o meio foi mudado para o meio DMEM/F12 suplementado com soro tratado com carvão vegetal a 5% (Hyclone) e glutamina. Após 6 h as células foram tripsinizadas e semeadas em uma densidade de 50.000 células/cavidade em placas de 96 cavidades e incubadas durante a noite como acima. As células foram em seguida tratadas com compostos teste ou veículo e incubadas durante 18 - 24 h como acima. A atividade de luciferase repórter foi medida utilizando-se o Steady-Glo Luciferase Assay Kit de Promega. Reagente DMRIE-C foi adquirido de GIBCO Cat. Nº 10459-014. OPTI-MEM I Reduced Serum Medium foi adquirido de GIBCO (Cat. Nº 31985). Steady-Glo Luciferase Assay Kit foi adquirido de Promega (Part# E254B).

Uma variedade de compostos de exemplo foi preparada e testada, com uma faixa de resultados *in vitro*. Abaixo, na Tabela 2, estão compostos representativos e dados; em alguns casos, onde EC₅₀'s múltiplas são mostradas, medidas múltiplas foram tomadas. Naturalmente, diferentes compostos na Fórmula (I) podem não ter atividades idênticas a qualquer um composto abaixo.

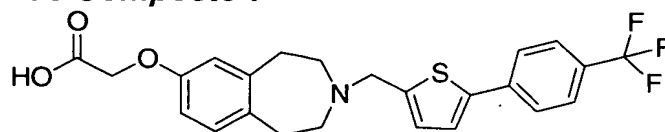
Tabela 2. Dados *in vitro* de agonistas PPARdelta

Composto Nº.	PPAR δ EC ₅₀ (nM)	PPAR γ EC ₅₀ (nM)	PPAR α EC ₅₀ (nM)
1	34,1 66,6	>3000 >3000	546 758
2	161,8	>3000	>3000
3	142,9	>3000	>3000
4	95,2	>3000	>3000
5	51,6	>3000	>3000
6	243,1	>3000	>1000
7	14,5 18,9	>3000 >3000	>3000
8	85,9 122,7	>3000	>1000
9	74,2 70,9	>3000 >3000	>3000
10	53,0 87,7	>3000 >3000	>3000
11	135,8	>3000	>1000
12	121,7	>3000	>1000
13	174,3 193	>3000 >3000	>3000
14	397,8	>3000	>3000
15	103,6 104	>3000	>3000
16	375,4	>3000	>3000
17	439,2	>3000	>3000
18	174,4	>3000	>3000
19	230,6	>3000	>3000
20	>1000	>3000	>3000
21	421,7	>3000	>3000
22	>3000	>3000	>3000
23	109,3 70,2	>3000 >3000	>3000
24	27,1 22,0	>3000 >3000	>1000
25	11,0 10,8	>3000 >3000	>1000
26	15,8	>3000	>3000
27	<3 1,4	>3000 >3000	>3000
27a	0,92	>1000	>3000
27b	12,6 13,9	>3000 >3000	>3000 >3000
28	<3	>3000	>3000
28a	1,8	>3000	>3000
28b	5,4 9,8	>3000 >3000	>3000 >3000
29	<3	622	>3000
30	0,9	>3000	>3000

31	237	>3000	>3000
32	157,0	>3000	>3000
33	147,9 167	>3000 >3000	>3000 >3000
34	372,8	>3000 >3000	>3000 >3000
35	169,2	>3000	>3000
36	29,2	>3000	>3000
37	5,3	>3000	>3000
38	18	>1000	31
39	12	>1000	>1000
40	>1000	>3000	>3000
41	>1000	>3000	>3000
42	>1000	>3000	>3000
43	>3000	>3000	>3000
44	>1000	>3000	>3000
45	>1000	>3000	>3000
46	312,3	>3000	>1000
47	>3000	>3000	>3000

Exemplo 2

Estudo de Rato de Composto 7



Composto 7

- 5 Ratos transportam a maioria do colesterol de soro na fração de lipoproteína HDL enquanto humanos transportam a maioria do colesterol de soro em lipoproteínas LDL e VLDL. Para imitar um estado hipercolesterolêmico humano em um modelo de roedor, ratos Sprague Dawley foram alimentados com uma dieta rica em colesterol (Research Diets, C13002) durante 6
- 10 dias antes do tratamento com os compostos durante mais 8 dias enquanto permanecendo na dieta. Sob este regime dietético, os controles de veículo (HC: Colesterol Elevado) tipicamente têm níveis de LDL-C e colesterol total de soro que são aumentados em 3-8 vezes e HDL-C de soro é diminuído em aproximadamente 30 - 50% comparado com controles de dieta de vaca (ma-
- 15 gra).

Tratamento de ratos Sprague Dawley alimentados com a dieta de colesterol elevado com o Composto 7 durante 8 dias significativamente

- aumentou os níveis de HDL-C, alcançando os níveis dos controles de vaca alimentados (Vaca). Existiram também significantes diminuições em níveis de LDL-C e colesterol total de soro. Composto 7 não teve nenhum efeito sobre triglicerídeos de soro ou pesos do fígado. Existiram aumentos relacionados à dose em níveis plasmáticos de fármaco (C_{max} e AUC) e pode existir acúmulo após doses múltiplas como evidenciado pelas diferenças em C_{max} e AUC entre as doses únicas e múltiplas em 3mg/kg. Dados deste estudo são mostrados nas Tabelas 3 e 4 abaixo.

Tabela 3. Composto 7 dados *in vivo* (I)

Dose (mg/kg)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Pesos do Fígado
Veh (Cow)	38,0± 1,1	10,4±0,8	59,0±2,3	168,9±13,0	
Veh (HC)	23,7±3,3	35,8±7,3	260,0±32,1	263,7±21,3	25,1±0,4
0,1	24,2±2,9	32,7±4,7	239,0±22,4	269,8±27,8	24,9±20,8
0,3	29,6±1,4	31,2±1,5	233,2±9,5	264,7±29,8	25,0±0,8
1	31,8±0,9*	24,4±1,3	173,3±7,9*	237,7±25,4	23,9±0,5
3	39,6±1,6**	20,6±1,5*	152,2±8,5**	299,5±35,9	27,2±0,9

10 *p<0,05

**p<0,001

Tabela 4. Composto 7 dados *in vivo* (II)

Dose	Intervalo de Dose	t _{1/2} (hr)	T _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng-hr/mL)
0,1 ^b	Múltiplo	~13	2,5	57,0	772
0,3	Múltiplo	~22	3,0	124	1640
1 ^b	Múltiplo	ND	4,0	595	10875
3	Múltiplo	~36	5,0	2030	37100
3 ^b	Único	~29	5,5	733	14200
ND - t _{1/2} não pode ser determinado					
b: n=2					

Listagem de Referências:

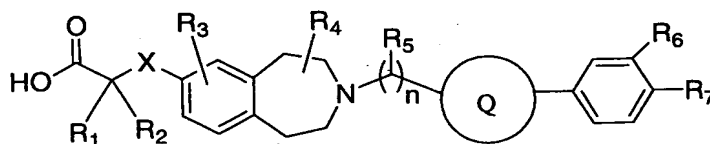
- Auboeuf e outro, 1997, Diabetes 46(8):1319-1327
- Braissant e outro, 1996, Endocrinology 137(1): 354-366
- Barak e outro, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(1):303-308
- 5 Lawn e outro, 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31
- Leibowitz e outro, 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336
- Oliver e outro, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311
- Tanaka e outro, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(26):15924
- 15929
- 10 Wang e outro, 2003, Cell 113:159-170



PI0711695-0

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 em que :

X é uma ligação covalente, O, ou S;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈alquila, e C₁₋₈ alquila substituída , ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C₃₋₇ cicloal-
10 quila;

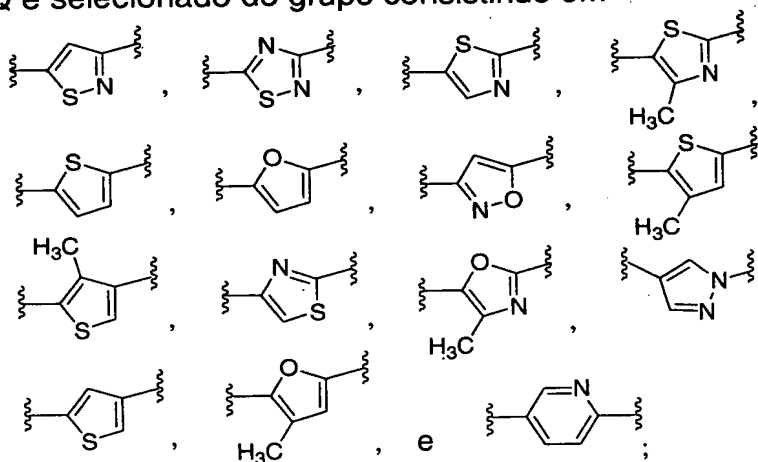
R₃ é H;

R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₄alquila, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₄ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀ arila, heteroarila, C₁₋₄
15 alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃ alcóxi, e
20 C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

n é 1; e

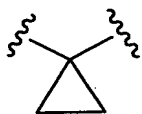
Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-5} cicloalquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH_3 , ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar



10

dem formar

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alquila substituída por halo, C_{1-3} alcóxi, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_6 é H e R_7 é selecionado do grupo consistindo em halo, C_{1-3} alquila substituída por halo, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo.

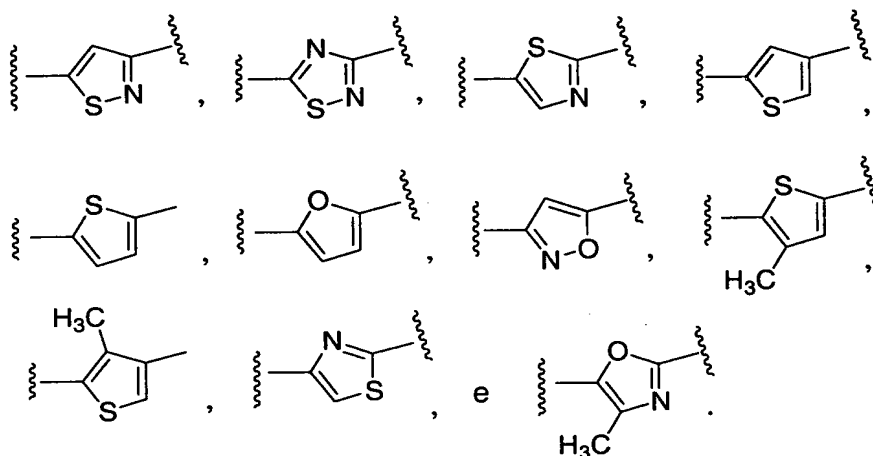
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R_7 é selecionado do grupo consistindo em F, CF_3 , e $-O-CF_3$.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila.

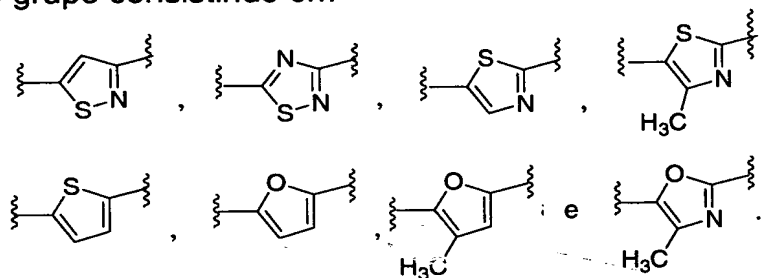
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é selecionado do grupo consistindo em

25



10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q é selecionado do grupo consistindo em



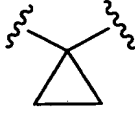
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é O.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

5

X é O;

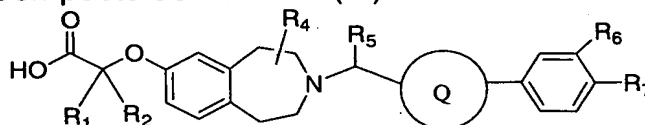
R_1 , R_2 , R_4 , e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-3} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual

eles estão ligados um ao outro podem formar  ; e

R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C_{1-3} alcóxi, e C_{1-3} alquila substituída por halo, e C_{1-3} alcóxi substituído por halo;

e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.

13. Composto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

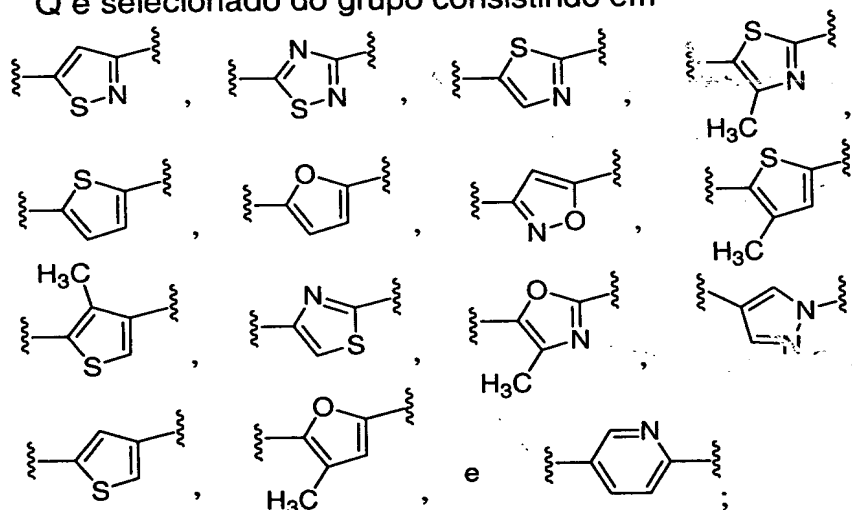
em que :

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila, ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C_{3-5} cicloalquila;

5 R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C_{1-3} alquila, halo, e C_{1-3} alquila substituída por halo;

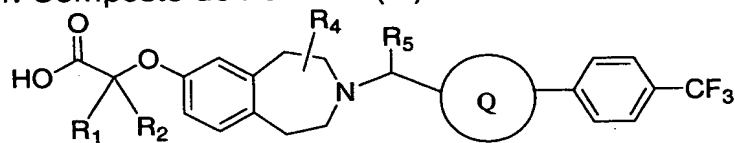
R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e C_{1-8} alquila; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



10 e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

14. Composto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

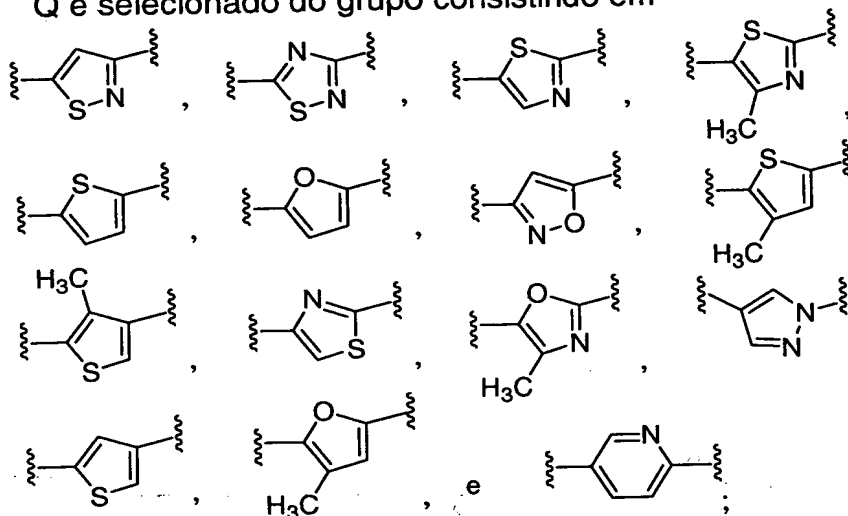
em que :

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH_3 , ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles estão liga-

dos um ao outro podem formar ;

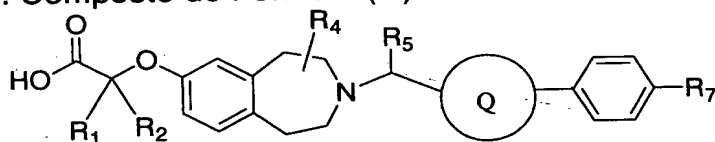
R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, CH_3 , e $-CH_2CH_3$; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

15. Composto de Fórmula (Ic)

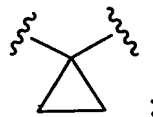


Fórmula (Ic)

5

R_1 , R_2 , e R_4 , são independentemente selecionados do grupo consistindo em H e CH_3 , ou R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles es-

tão ligados um ao outro podem formar

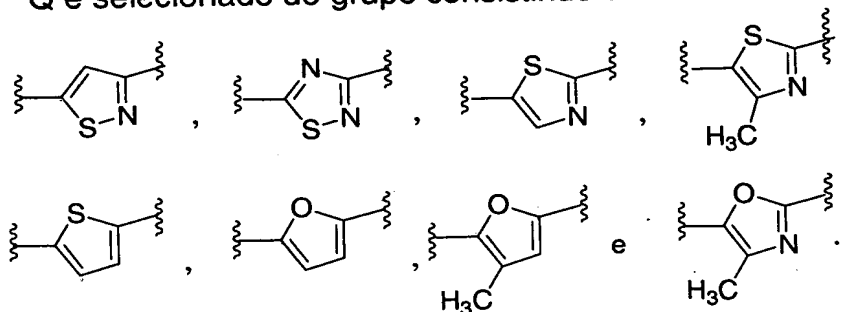


R_5 é selecionado do grupo consistindo em H, CH_3 , e $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R_7 é Halo ou C_{1-3} alquila substituída por halo; e

10

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15 em que :

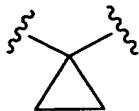
(a) R_1 ou R_2 é H;

(b) R_1 e R_2 são ambos H;

(c) R_1 ou R_2 é CH_3 ;

5 (d) R_1 e R_2 são ambos CH_3 ;

(e) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao



outro formam

(f) R_4 é H ou CH_3 ;

(g) R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

10 (h) R_1 ou R_2 é H e R_4 é H ou CH_3 ;

(i) R_1 e R_2 são ambos H e R_4 é H ou CH_3 ;

(j) R_1 ou R_2 é H e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(k) R_1 e R_2 são ambos H e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(l) R_1 ou R_2 é CH_3 e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

15 (m) R_1 e R_2 são ambos CH_3 e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(n) R_1 ou R_2 é H, R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(o) R_1 e R_2 são ambos H, R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(p) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(q) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

20 (r) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao



outro formam

, R_4 é H, e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(s) R_7 é CF_3 ;

(t) R_7 é Cl;

(u) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , e R_4 é H ou CH_3 ;

25 (v) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , e R_4 é H ou CH_3 ;

(w) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(x) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(y) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(z) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

30 (aa) R_1 ou R_2 é H, R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

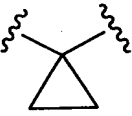
(bb) R_1 e R_2 são ambos H, R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

(cc) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

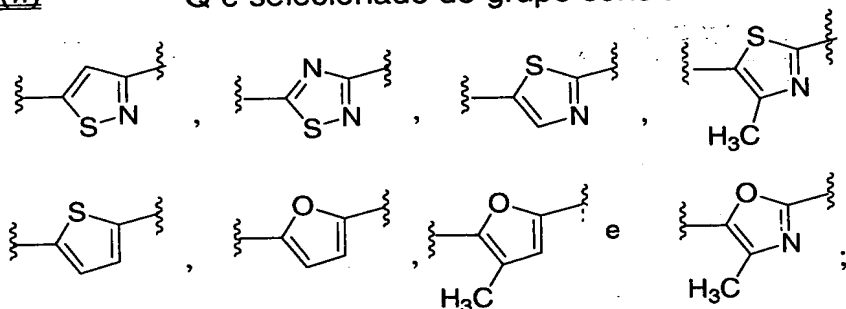
(dd) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou -

5 CH_2CH_3 ;

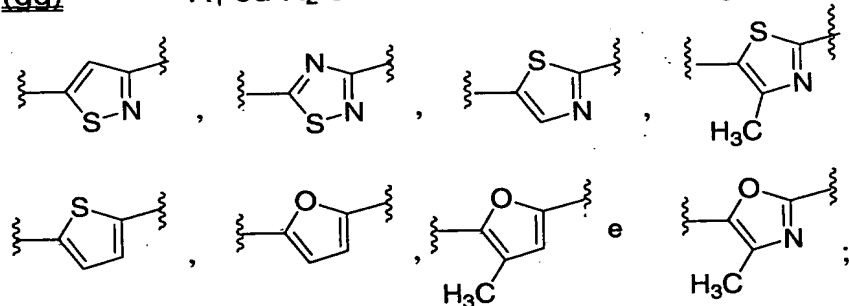
(ee) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao

outro formam , R_4 é H, R_7 é CF_3 , e R_5 é H, CH_3 , ou $-CH_2CH_3$;

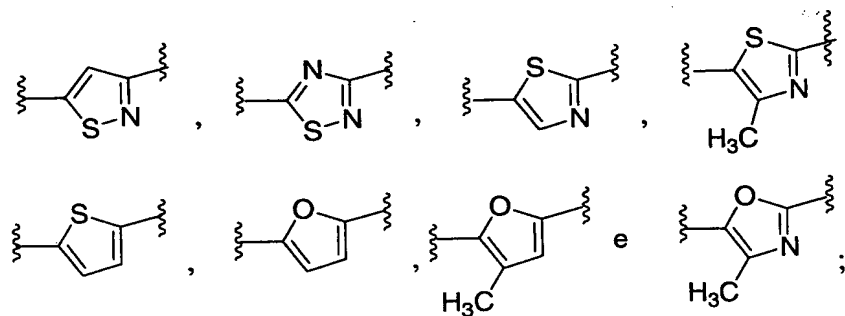
(ff) Q é selecionado do grupo consistindo em



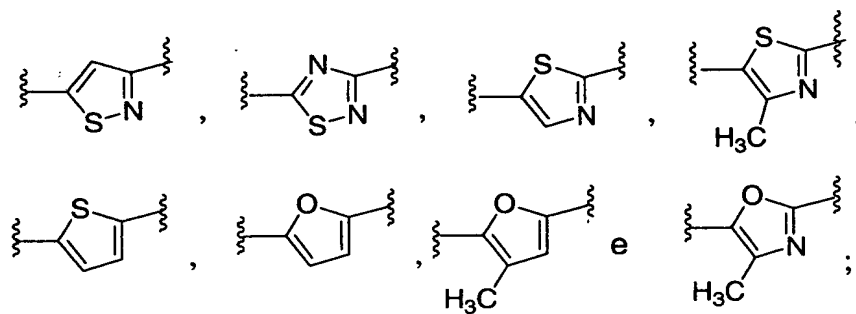
10 (gg) R_1 ou R_2 é H e Q é selecionado do grupo consistindo em



(hh) R_1 e R_2 são ambos H e Q é selecionado do grupo consistindo em



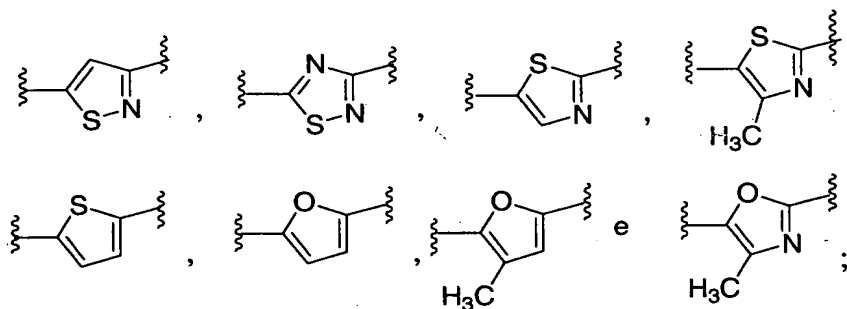
(ii) R_1 ou R_2 é CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



(iii)

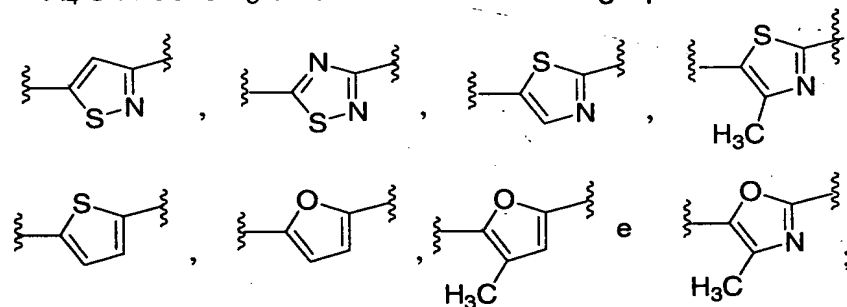
em

R_1 e R_2 são ambos CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo



5 (kk)

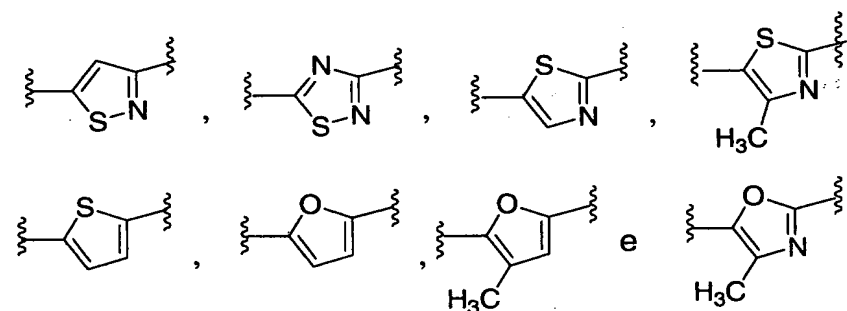
R_4 é H ou CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



(lll)

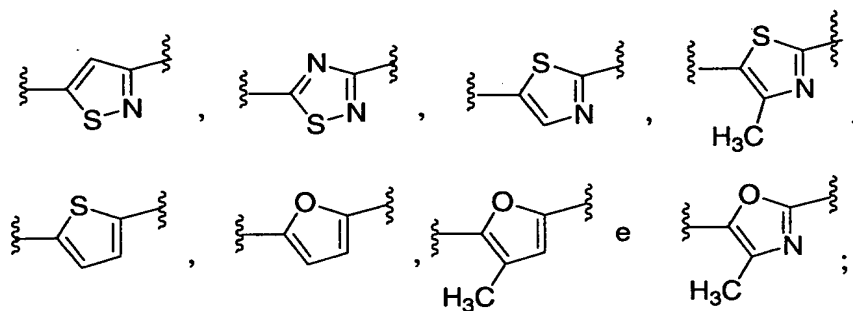
do em

R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Q é selecionado do grupo consistindo em

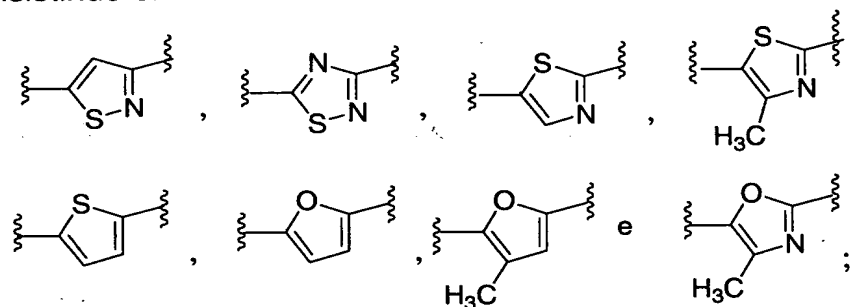


10 (mm)

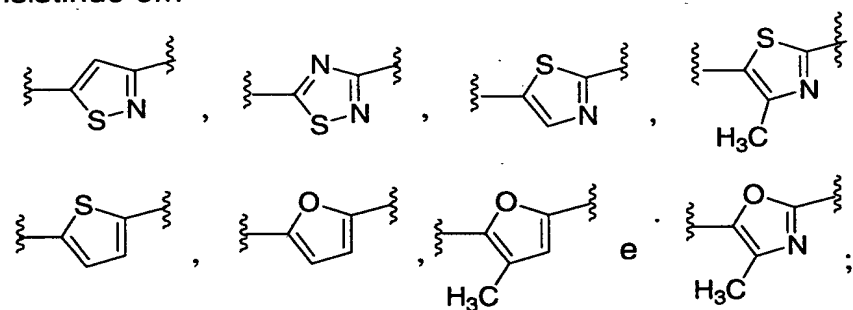
R_1 ou R_2 é H e R_4 é H ou CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



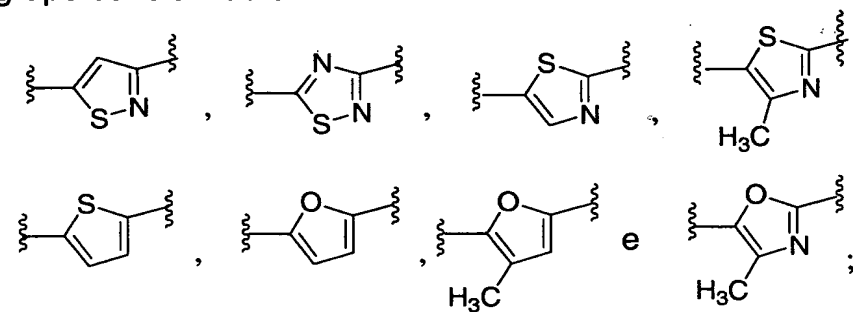
(nn) R_1 e R_2 são ambos H e R_4 é H ou CH_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em



5 (oo) R_1 ou R_2 é H e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Q é selecionado do grupo consistindo em

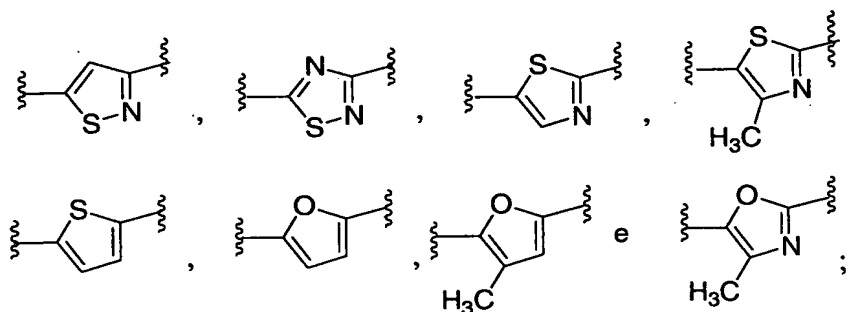


(pp) R_1 e R_2 são ambos H e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Q é selecionado do grupo consistindo em

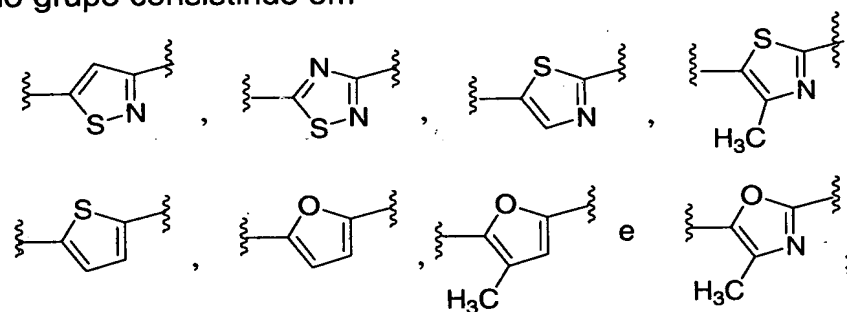


10

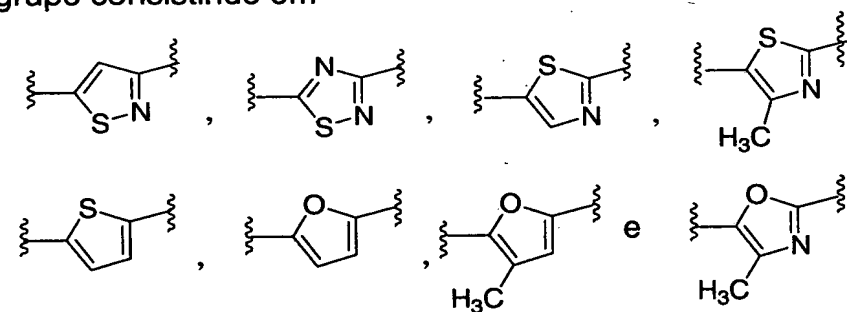
(qq) R_1 ou R_2 é CH_3 e R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Q é selecionado do grupo consistindo em



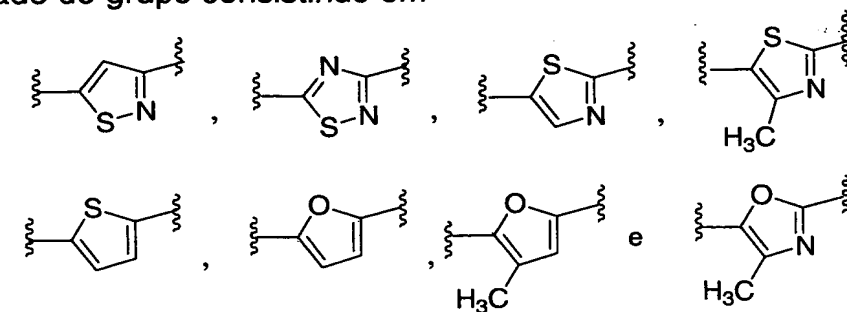
(rr) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



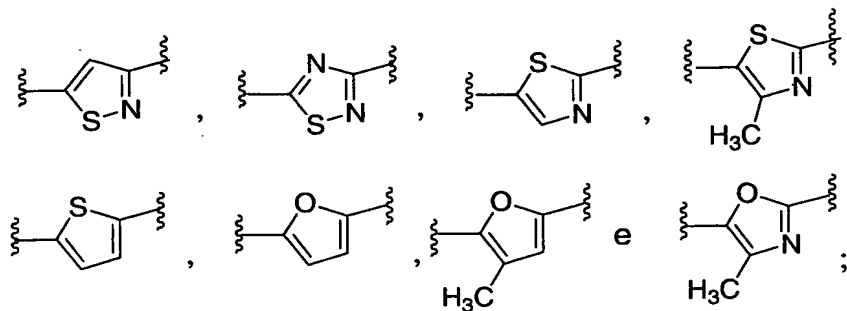
5 (ss) R_1 ou R_2 é H , R_4 é H , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



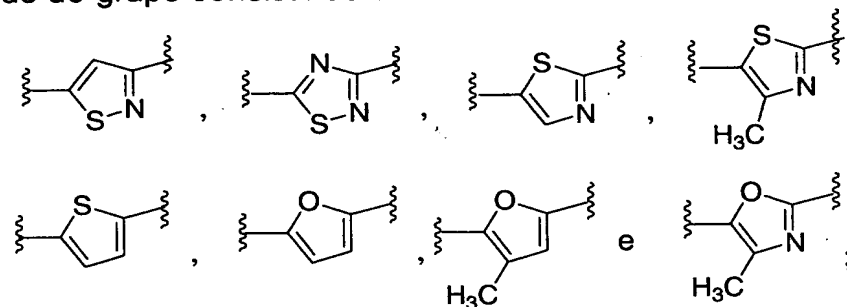
(tt) R_1 e R_2 são ambos H , R_4 é H , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



(uu) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

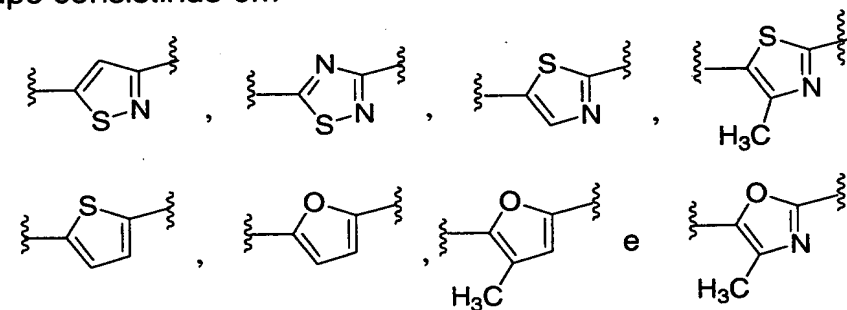


(vv) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H, R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

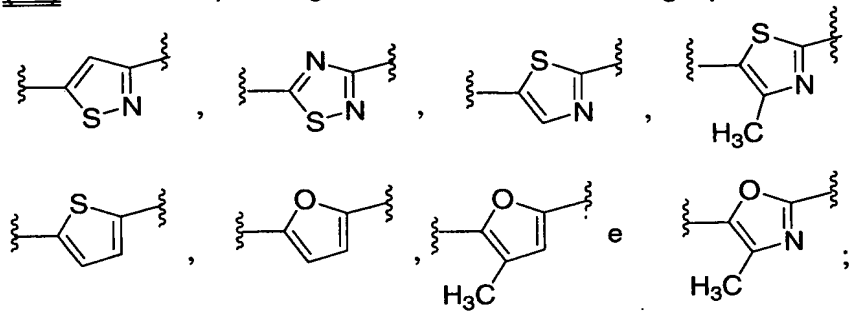


5 (ww) R_1 , R_2 e o átomo de carbono pelo qual eles são ligados um ao

outro formam , R_4 é H, R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

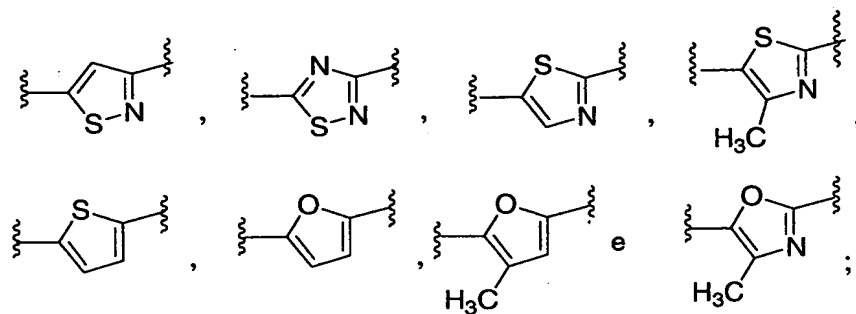


(xx) R_7 é CF_3 e Q é selecionado do grupo consistindo em

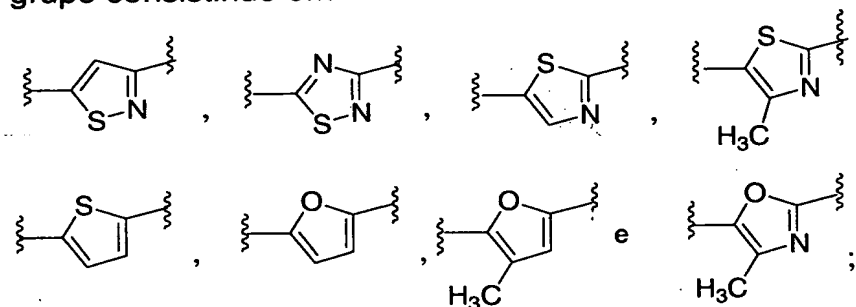


10

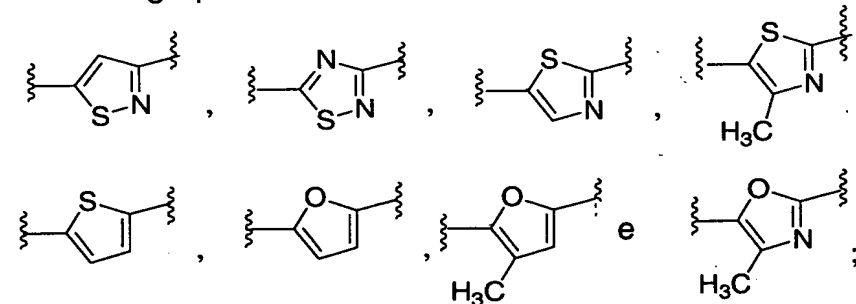
(yy) R_7 é Cl e Q é selecionado do grupo consistindo em



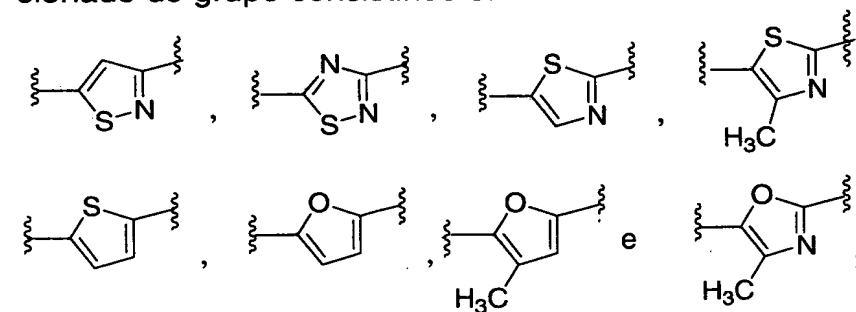
(zz) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , R_4 é H ou CH_3 , e Q é selecionado do grupo consistindo em



5 (aaa) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , R_4 é H ou CH_3 , e Q é selecionado do grupo consistindo em

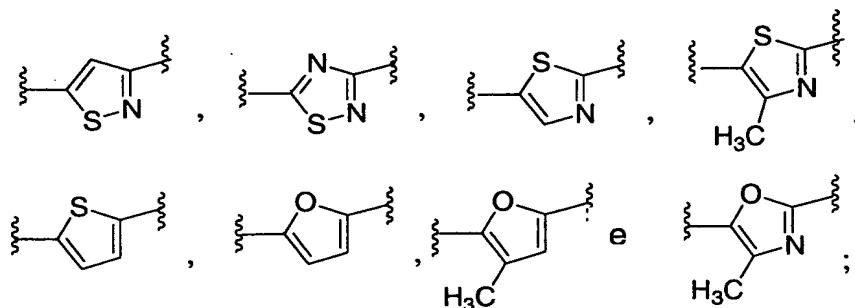


(bbb) R_1 ou R_2 é H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

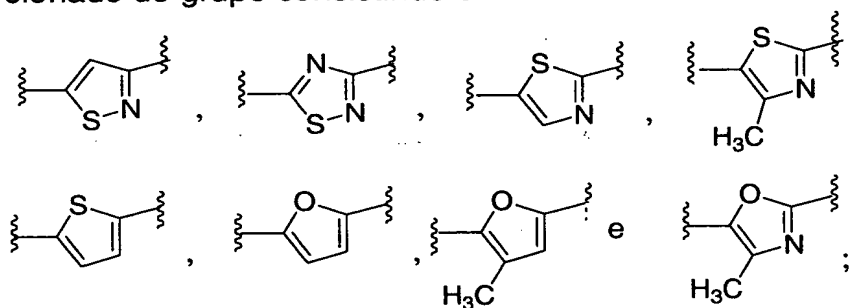


10

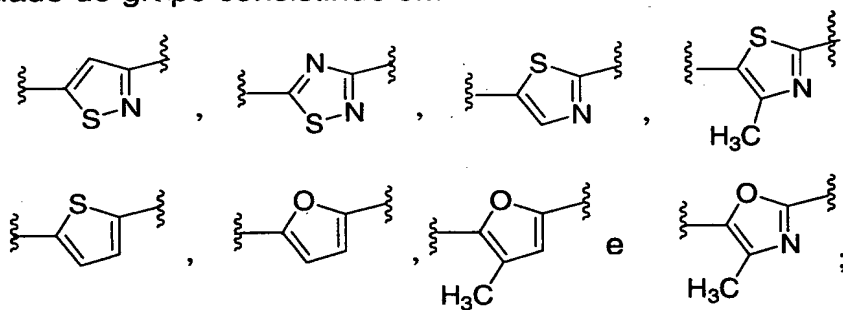
(ccc) R_1 e R_2 são ambos H, R_7 é CF_3 , R_5 é H, CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



(ddd) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

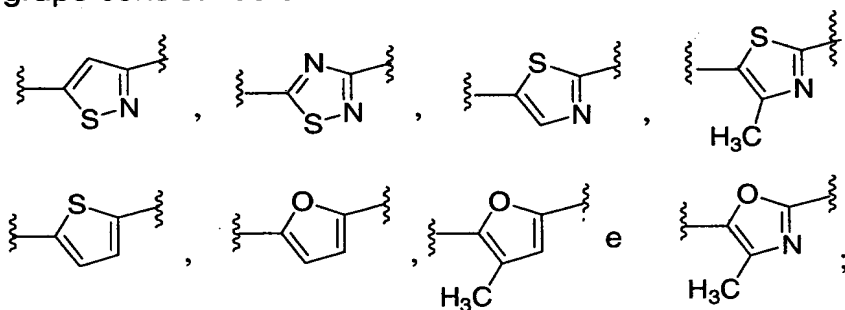


(eee) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



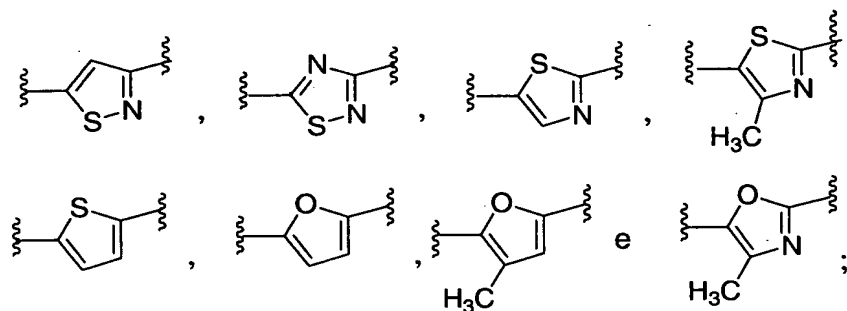
(fff)

R_2 é H , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

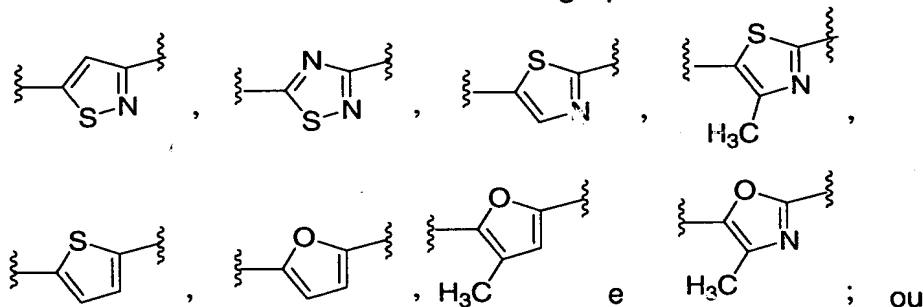


(ggg)

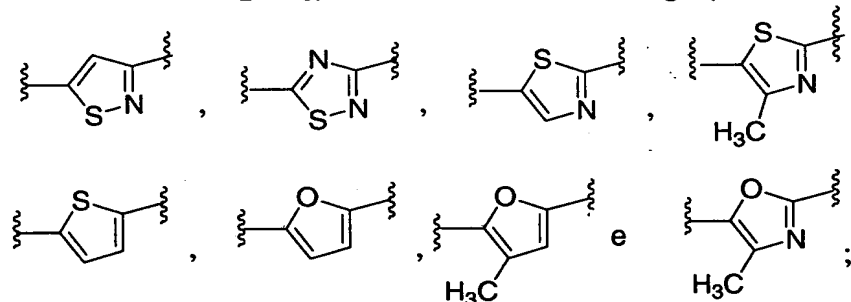
R_1 e R_2 são ambos H , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em



(hhh) R_1 ou R_2 é CH_3 , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

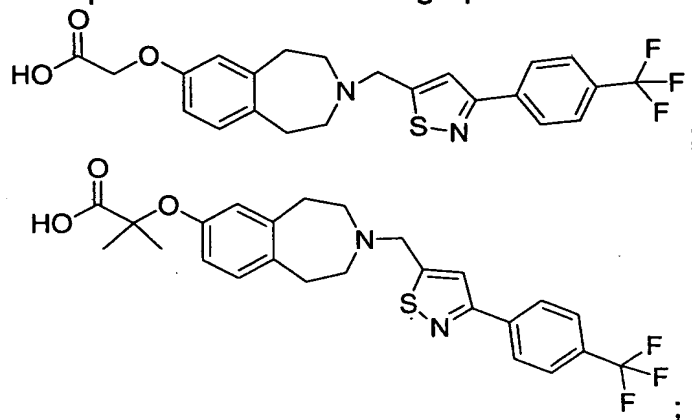


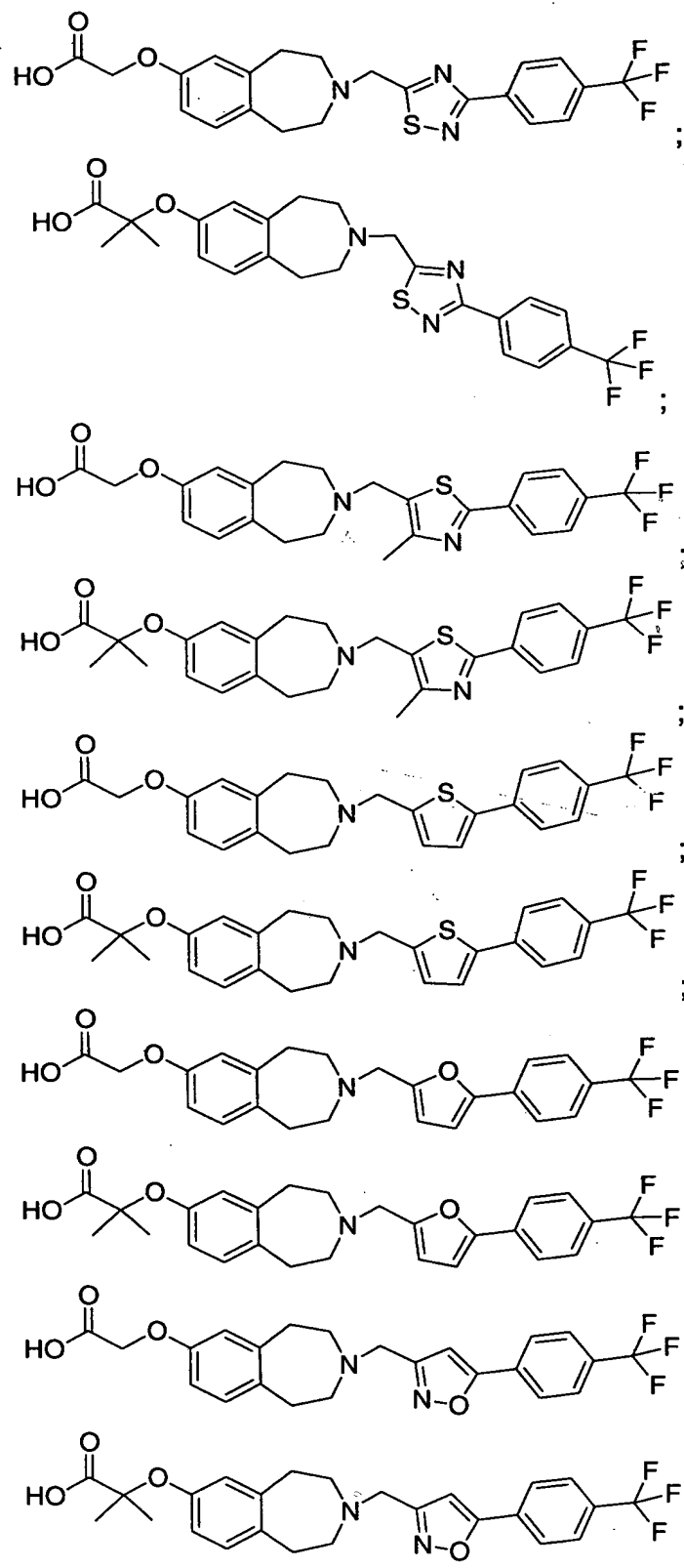
(iii) R_1 e R_2 são ambos CH_3 , R_4 é H , R_7 é CF_3 , R_5 é H , CH_3 , ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, e Q é selecionado do grupo consistindo em

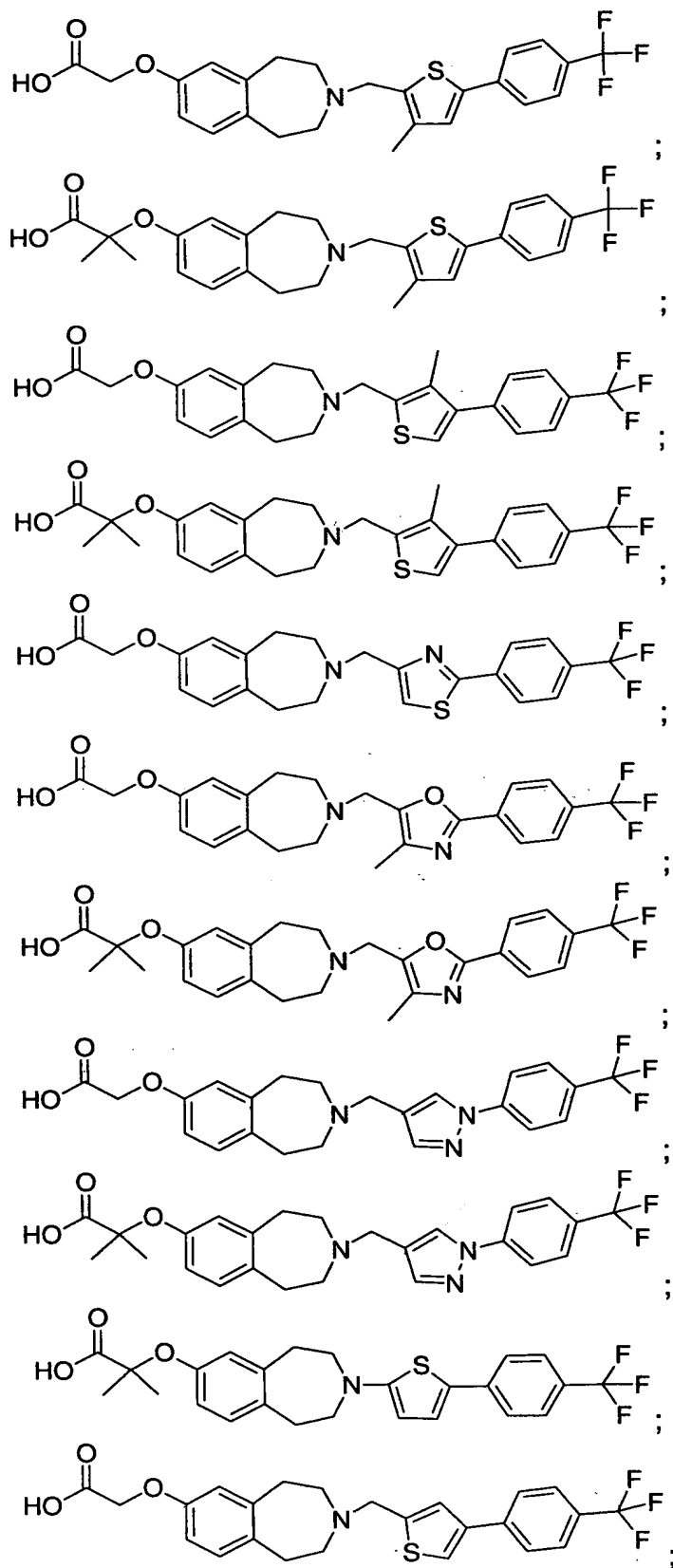


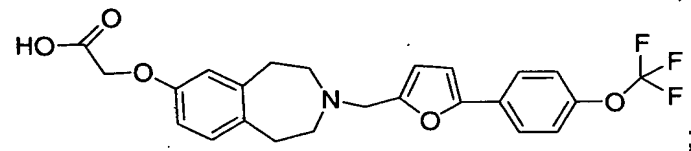
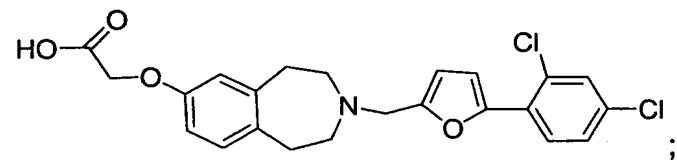
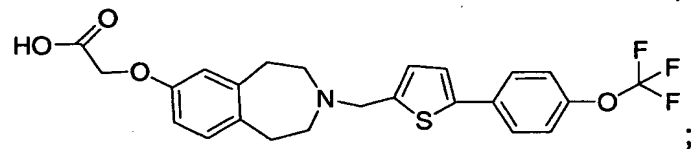
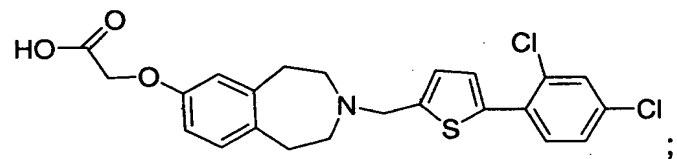
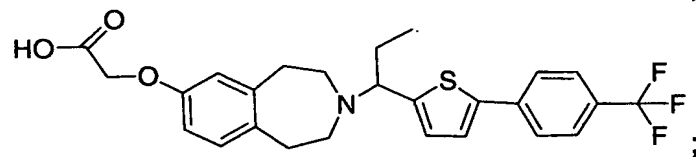
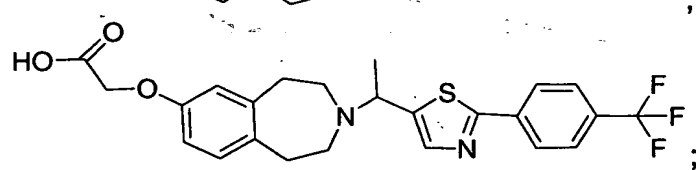
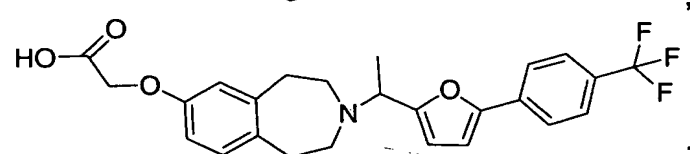
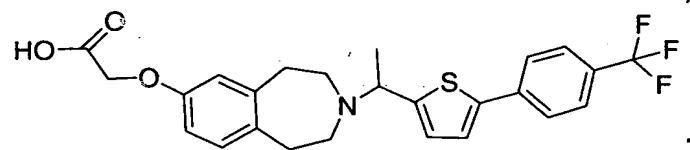
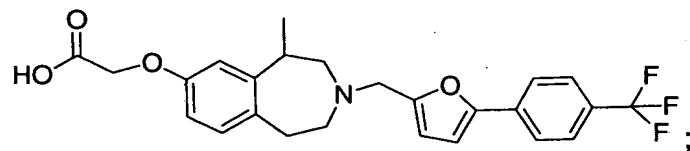
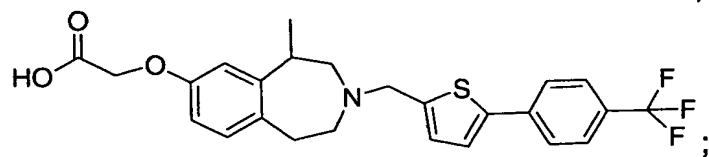
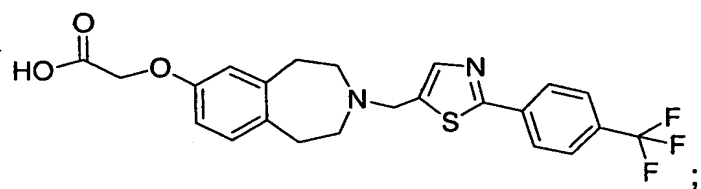
e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

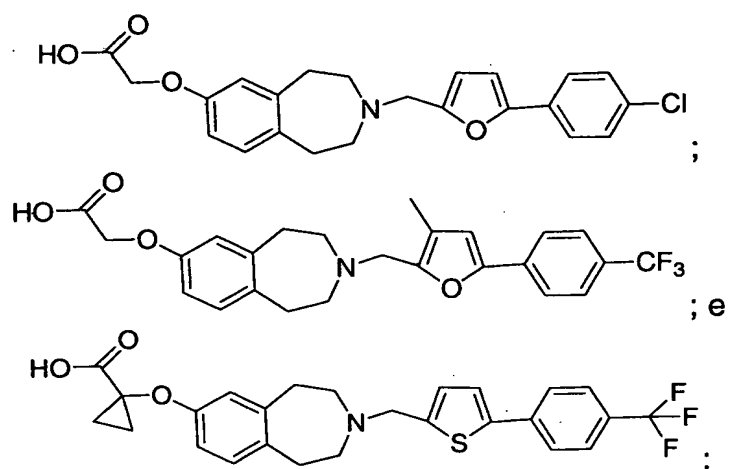
17. Composto selecionado do grupo consistindo em





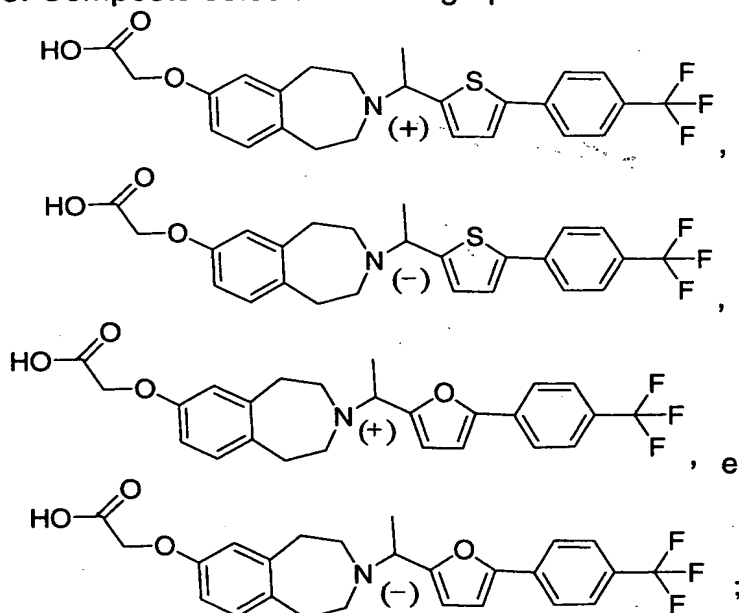






e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

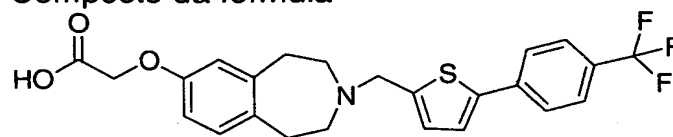
18. Composto selecionado do grupo consistindo em .



em que o composto é substancialmente livre do outro correspondente enantiômero.

5

19. Composto da fórmula



20. Composição farmacêutica compreendendo um composto, sal ou solvato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 19, misturado

com um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

21. Método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em um mamífero cuja doença ou condição é afetada pela modulação de receptores de PPAR, cujo método compreende administrar a um mamífero em
5 necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de acordo com a reivindicação 1.

22. Método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em um mamífero cuja doença ou condição é afetada pela modulação de PPAR
10 delta, cujo método compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de acordo com a reivindicação 1.

23. Método de acordo com a reivindicação 0 ou 0, em que a referida quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de dose
15 de cerca de 0,1 mg a cerca de 15,000 mg.

24. Método de acordo com a reivindicação 0 ou 0, em que a referida quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg.

25. Método de acordo com a reivindicação 0 ou 0, em que a referida quantidade terapêuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

26. Método para tratar ou prevenir uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo em diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças
25 cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, e obesidade, o referido método compreendendo a etapa de administrar a um mamífero em necessidade
30 de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de acordo com a reivindicação 1.

27. Método de acordo com a reivindicação 0, em que a refe-

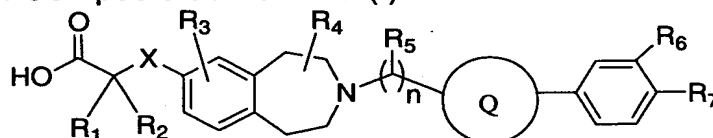
rida quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 15,000 mg.

28. Método de acordo com a reivindicação 0, em que a referida quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg.

29. Método de acordo com a reivindicação 0, em que a referida quantidade terapeuticamente eficaz compreende uma faixa de dose de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

30. Kit compreendendo, em um ou mais recipientes, uma quantidade da composição de acordo com a reivindicação 1, eficaz para tratar ou prevenir uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo em diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, e obesidade.

31. Composto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que :

20 X é uma ligação covalente, O, ou S;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈ alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

25 R₃ é H;

R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₄ alquila, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₄ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀ arila, heteroarila, C₁₋₄

alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por heteroarila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

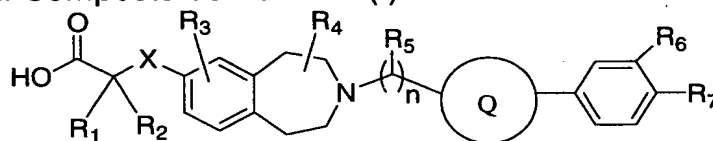
5 R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃ alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

n é 1; e

Q é C₆₋₁₀ arila;

10 e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

32. Composto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que :

X é uma ligação covalente, O, ou S;

15 R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈ alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro, podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

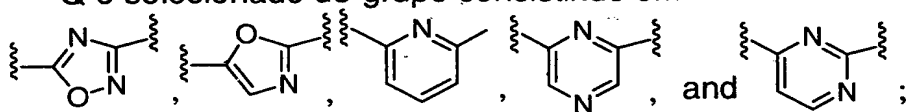
R₃ é H;

20 R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₄ alquila, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₄ alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀arila, heteroarila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por heteroarila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

25 R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃ alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

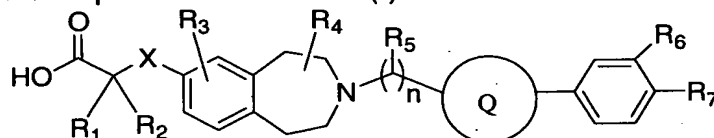
n é 1 ou 2; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

33. Composto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 em que :

X é uma ligação covalente, O, ou S;

R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, C₁₋₈ alquila, e C₁₋₈ alquila substituída, ou R₁, R₂ e o átomo de carbono pelo qual eles estão ligados um ao outro, podem formar C₃₋₇ cicloalquila;

10

R₃ é H;

R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₈ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇cicloalquil-C₁₋₄ alquila, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₄ alquila, C₁₋₆alcóxi-C₁₋₄ alquila, C₆₋₁₀ arila, heteroarila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alquila substituída por amino, C₁₋₄ alquila substituída por C₆₋₁₀ arila, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, e C₁₋₄ alquila substituída por hidróxi;

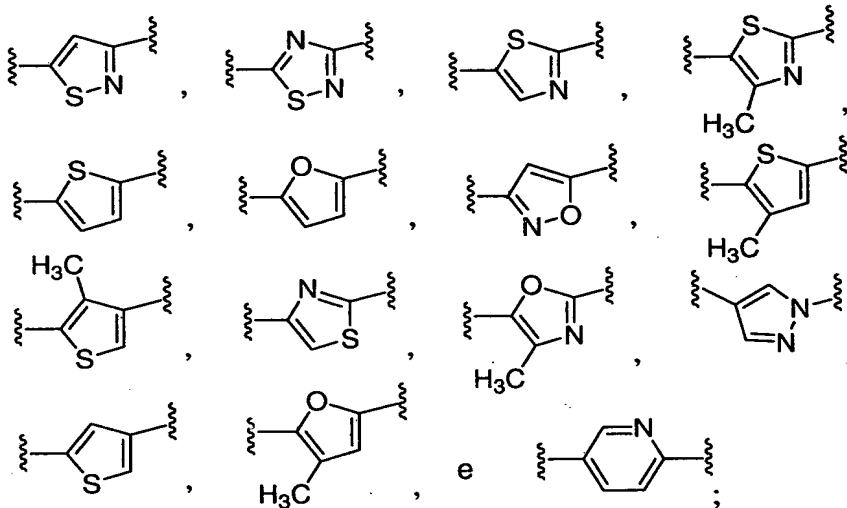
15

R₆ e R₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, halo, C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alquila substituída por halo, C₁₋₃ alcóxi, e C₁₋₃ alcóxi substituído por halo;

20

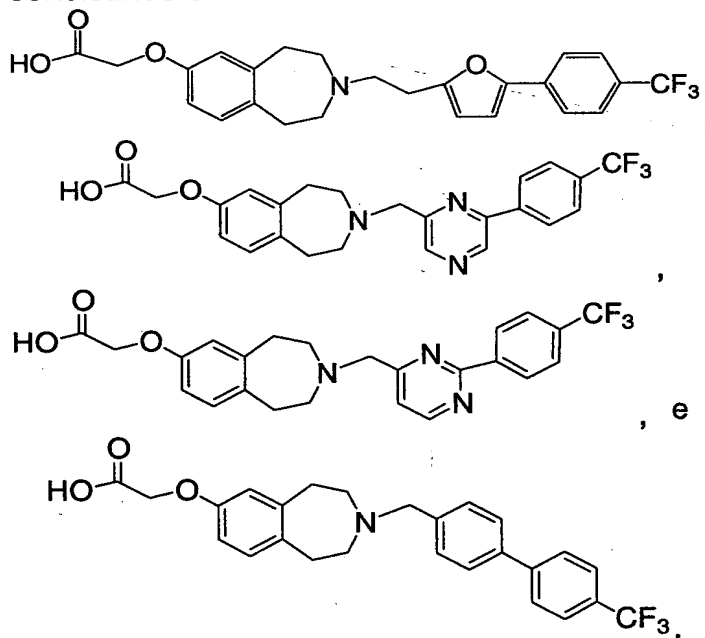
n é 2; e

Q é selecionado do grupo consistindo em



e enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, solvatos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

34. Composto de acordo com a reivindicação 0, 0 ou 0 selecionado do grupo consistindo em



RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOAZEPIN-ÓXI-ACÉTICO COMO AGONISTAS DE PPAR-DELTA UTILIZADOS PARA O AUMENTO DE HDL-C, LDL-C INFERIOR E COLESTEROL INFERIOR".

- 5 A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) úteis como agonistas de PPAR. São também descritas composições farmacêuticas e métodos de tratar uma ou mais condições incluindo, porém não limitadas a, diabetes, nefropatia, neuropatia, retinopatia, síndrome de ovário policístico, hipertensão, isquemia, acidente vascular cerebral, distúrbio do intestino irritável, inflamação, catarata, doenças cardiovasculares, Síndrome X
- 10 Metabólica, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mista, e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerose, obesidade, e outros distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídeo e complicações de homeostase de energia destes, utilizando
- 15 compostos da invenção.